

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**Utilidad de la medición de
biomarcadores cardíacos en
pacientes adultos con
cardiotoxicidad por terapia
antineoplásica**

Tesis doctoral

Olaia Rodríguez Fraga

Madrid 2020

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**Utilidad de la medición de
biomarcadores cardíacos en
pacientes adultos con
cardiotoxicidad por terapia
antineoplásica**

Tesis doctoral

Autora: Olaia Rodríguez Fraga

Director: Antonio Buño Soto



Don Antonio Buño Soto, Jefe de Servicio del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que **Doña Olaia Rodríguez Fraga** ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado **“Utilidad de la medición de biomarcadores cardíacos en pacientes adultos con cardiotoxicidad por terapia antineoplásica”**, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2020

Antonio Buño Soto

Agradecimientos

Agradecimientos

En primer lugar, quiero dar las gracias al Dr. Antonio Buño, mi director de tesis, por su gran ayuda en este trabajo, apoyo en los momentos más complicados y la confianza depositada en mí. El ha sido quien ha influido de forma muy positiva en mi formación, ya que ha sido un ejemplo a seguir desde mi comienzo como residente, por su capacidad de trabajo y su incansable espíritu de sacrificio. Gracias a sus consejos y sugerencias ha sido posible realizar este estudio. He aprendido mucho trabajando a su lado y espero seguir así durante mucho tiempo.

Quiero dar las gracias profundamente a mis compañeros del Servicio de Cardiología en particular al Dr. Jose Luis López-Sendón y la Dra. Teresa López por enseñarme tanto y transmitirme su entusiasmo por este proyecto. Quisiera dar las gracias al Dr. Miguel Canales, Dr. Jaime Feliú, Dra. Pilar Zamora, Dra. Isabel Rodríguez y el resto de compañeros del grupo de Cardio-oncología del Hospital La Paz sin su dedicación y esfuerzo este trabajo no hubiera sido posible.

También quiero agradecer al Dr. Rodolfo Álvarez-Sala por la dedicación de su tiempo como tutor, su generosidad con sus consejos y recomendaciones.

Gracias al Dr. Jesús Díez y la Dra. Rosario Madero, de la Unidad de Investigación y Bioestadística, por compartir su gran experiencia y conocimiento.

A mis compañeros del Servicio de Análisis Clínicos que me han animado y ayudado siempre que lo he necesitado a lo largo de todo este periodo. En especial a Patricia por su colaboración y ayuda en este trabajo.

Me gustaría dar las gracias a mis amigos, en especial a Carlos y Rafa que han sabido apoyarme en los momentos difíciles y han soportado mis ausencias. A Javier, mi compañero de viaje, por su apoyo incondicional y

empatía durante todo este tiempo.

A mis padres por su ayuda, ánimo y haberme proporcionado la mejor educación y lecciones de vida, gracias a ellos he podido llegar donde estoy. A mi hermana por hacerme ver la vida de una forma diferente, creer en mí y confiar en mis decisiones.

De una forma especial quiero agradecer a todos los valientes que luchan cada día contra esta enfermedad, y en especial a los que han participado en este estudio su tiempo y colaboración. Este proyecto es por y para ellos.

Y por último quería agradecer y dedicar este trabajo a mi madre, una valiente más que me ha enseñado a luchar por lo que uno quiere, mantener la esperanza y no rendirse nunca.

Índice

Índice

1. RESUMEN	19
2. INTRODUCCIÓN	35
2.1. Agentes antineoplásicos asociados a cardiotoxicidad	42
2.1.1. Antraciclinas	43
2.1.2. Anticuerpos monoclonales	48
2.1.3. Agentes alquilantes	51
2.1.4. Agentes antimicrotúbulo	52
2.1.5. Inhibidores de la tirosín quinasa	53
2.2. Definición de cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos	55
2.3. Radioterapia	58
2.4. Técnicas de imagen para la valoración de la función cardíaca	63
2.4.1. Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)	64
2.4.2. Ecocardiografía	66
2.4.2.1. Strain longitudinal global (SLG)	67
2.4.3. Otras técnicas de imagen (RMC, TCC)	68
2.5. Biomarcadores cardíacos en pacientes con terapia antineoplásica	70
2.5.1. Biomarcadores de lesión	70
2.5.2. Biomarcadores de función	76

2.5.3. Otros biomarcadores	79
2.5.3.1. Mieloperoxidasa	80
2.5.3.2. Galectina-3	80
2.5.3.3. GDF-15	81
2.6. Guías de práctica clínica para la monitorización de cardiotoxicidad	81
3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
3.1. Justificación	87
3.2. Hipótesis	89
3.3. Objetivos	89
3.3.1. Objetivo general	89
3.3.2. Objetivos específicos	89
4. PACIENTES Y MÉTODOS	91
4.1. Diseño del estudio	93
4.2. Criterios de inclusión, exclusión, retirada y consideraciones éticas	93
4.2.1. Criterios de inclusión	93
4.2.2. Criterios de exclusión	94
4.2.3. Criterios de retirada	94
4.2.4. Consideraciones éticas	94
4.3. Población de estudio	94

	Índice
4.4. Ámbito del estudio	95
4.5. Variables de estudio	95
4.5.1. Variables principales	95
4.5.2. Variables secundarias	96
4.5.3. Otras variables de laboratorio	97
4.5.4. Variables de cardiotoxicidad	97
4.6. Metodología del estudio	98
4.6.1. Método de laboratorio y determinación de la FEVI y SLG	99
4.7. Limitaciones del estudio	100
4.8. Método estadístico	102
4.8.1. Estudio descriptivo	102
4.8.2. Estudio univariante	102
5. RESULTADOS	105
5.1. Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas e historia oncológica actual	107
5.2. Análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica	108
5.3. Cardiotoxicidad en función de criterios clínicos y de pruebas de imagen	111

5.4.	Relación entre variables sociodemográficas y antropométricas, y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	112
5.5.	Relación entre factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	113
5.6.	Relación entre cáncer actual y tratamiento oncológico recibido con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	114
5.7.	Análisis de marcadores cardíacos y otros parámetros de laboratorio en el momento de inclusión en el estudio y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	115
5.8.	Marcadores cardíacos durante el seguimiento en relación con la aparición de cardiotoxicidad clínica	115
5.9.	Comparación entre troponina I medida mediante ensayo convencional y troponina T medida mediante ensayo de alta sensibilidad	126
5.10.	Estudio de los parámetros ecocardiográficos (FEVI y SLG), ECG, FC y tensión arterial y su relación con marcadores cardíacos y con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	129
5.11.	Análisis multivariante	134
5.12.	Análisis de supervivencia	136
5.13.	Propuesta de algoritmo diagnóstico	142
6.	DISCUSIÓN	145

	Índice
6.1. Población de estudio	147
6.2. Metodología del estudio	149
6.3. Descripción de distintas variables y su relación con la aparición de cardiotoxicidad clínica	151
6.4. Marcadores cardíacos y otras magnitudes de laboratorio y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica	155
6.5. Parámetros ecocardiográficos, electrocardiográficos y su relación con los biomarcadores cardíacos y la cardiotoxicidad clínica	162
6.6. Propuesta de algoritmos de práctica clínica en relación con la cardiotoxicidad por tratamientos antineoplásicos	165
7. CONCLUSIONES	171
8. REFERENCIAS	177
9. PALABRAS CLAVE	203
10. LISTA DE ABREVIATURAS	207
11. LISTA DE TABLAS	211
12. LISTA DE FIGURAS	217
13. ANEXOS	221

1. Resumen

1. Resumen

Título del estudio

Utilidad de la medición de biomarcadores cardíacos en pacientes adultos con cardiotoxicidad por terapia antineoplásica

Justificación

El cáncer es una enfermedad cuya incidencia está en continuo aumento. Debido a los avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento ha aumentado la supervivencia y mejorado la calidad de vida de los pacientes oncológicos, lo cual ha permitido conocer mejor los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo. Uno de ellos es la cardiotoxicidad entendiéndose como cualquier efecto adverso secundario al tratamiento antineoplásico que se produce en el sistema cardiovascular, cuyos efectos pueden ser tanto reversibles como irreversibles.

De las distintas modalidades terapéuticas contra el cáncer, la quimioterapia (tanto con fármacos tradicionales como con nuevas terapias dirigidas) y la radioterapia han demostrado ser capaces de producir efectos adversos a nivel cardiovascular. Las manifestaciones clínicas de la quimioterapia varían desde la aparición de arritmias, valvulopatías, miocarditis, insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocardio (IAM) hasta la muerte. Por otra parte, la radioterapia (RT) puede tener importantes efectos principalmente sobre los vasos coronarios cuando se recibe a nivel torácico.

Debido a la potencial gravedad de estos efectos, resulta fundamental realizar una evaluación de la función cardíaca para la detección precoz de una posible disfunción. Las técnicas de imagen son la herramienta de elección para su evaluación siendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) el parámetro de elección. La técnica más utilizada es la ecocardiografía debido a su fácil disponibilidad, menor coste, ausencia de exposición a radiación y seguridad. Hoy en día se disponen de nuevos parámetros ecocardiográficos aparentemente más sensibles como el strain longitudinal global (SLG), que

permiten medir el grado de deformación miocárdica y el diagnóstico precoz de disfunción cardíaca.

La medición de biomarcadores cardíacos en sangre se ha postulado como una herramienta potencialmente útil para la detección de cardiotoxicidad presentando como ventaja que es una técnica poco invasiva, de mayor disponibilidad y menor coste. Existen diferentes estudios que han incluido la medición de marcadores de lesión (troponinas) y de función cardíaca (péptidos natriuréticos) que parecen indicar que pueden ser ventajosos tanto en la detección, seguimiento de la cardiotoxicidad y como factor pronóstico. En general parece haber un consenso en la literatura sobre la utilidad de los biomarcadores en especial con el uso de las troponinas cardíacas (cTn) y cierta controversia sobre el beneficio de medir marcadores de función como los péptidos natriuréticos.

Existen recomendaciones de diferentes sociedades médicas relacionadas con el seguimiento cardíaco de pacientes con tratamiento antineoplásico potencialmente cardiotoxico, pero la utilidad de la medición de los biomarcadores aún no está claramente establecida. Con objeto de poder clarificar el beneficio de su uso en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia y/o radioterapia hemos diseñado este estudio.

Hipótesis y objetivos

a) Hipótesis: la medición de biomarcadores cardíacos en pacientes oncológicos añadido a la valoración clínica y las pruebas de imagen como práctica clínica habitual mejora la identificación precoz, seguimiento y pronóstico de la toxicidad cardiovascular secundaria al tratamiento antineoplásico.

b) Objetivo general: evaluar la utilidad de biomarcadores de lesión cardíaca (troponina T medida mediante ensayo de alta sensibilidad y troponina I medida mediante ensayo convencional) y función cardíaca (Nt-proBNP) en la detección de cardiotoxicidad definida por criterios clínicos y pruebas de imagen en pacientes con tratamiento antineoplásico con quimioterapia y radioterapia tras

24 meses de seguimiento.

c) Objetivos específicos:

- Calcular la incidencia de cardiotoxicidad tras 24 meses de seguimiento en función de criterios clínicos y de imagen
- Estudiar la relación entre antecedentes cardiovasculares y oncológicos, enfermedad oncológica actual, tratamiento antineoplásico y cardiovascular y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica
- Analizar la relación de las concentraciones de los biomarcadores cardíacos y otros parámetros de laboratorio antes de comenzar el tratamiento antineoplásico en relación al desarrollo de cardiotoxicidad clínica
- Estudiar la evolución de los biomarcadores cardíacos y evaluar su valor pronóstico en pacientes con tratamiento antineoplásico durante 24 meses
- Comparar los resultados de troponina I medido por un ensayo convencional y troponina T de alta sensibilidad en pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica
- Determinar la utilidad de la medición de galectina-3 en pacientes con tratamiento antineoplásico a lo largo de 24 meses de seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica
- Analizar los parámetros ecocardiográficos (FEVI y SLG) y electrocardiograma (ECG) en los pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica
- Estudiar la relación entre los principales parámetros ecocardiográficos y marcadores cardíacos relacionados con la mortalidad de pacientes oncológicos en tratamiento antineoplásico
- Elaborar un algoritmo para la identificación precoz de cardiotoxicidad basado en parámetros ecocardiográficos y marcadores cardíacos en pacientes con tratamiento antineoplásico

Pacientes y métodos

a) Diseño: estudio unicéntrico, observacional y prospectivo donde se pretende evaluar la utilidad de los biomarcadores cardíacos en pacientes con tratamiento antineoplásico con quimioterapia y radioterapia tras 24 meses de seguimiento para lo cual se recogieron datos prospectivos de diferentes variables, así como información existente en la historia clínica de los pacientes.

b) Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de edad igual o superior a 18 años
- Diagnóstico de cualquier tipo de cáncer activo y estadio
- Tratamiento antineoplásico potencialmente cardiotóxico
- Creatinina sérica < 2mg/dL y TFG >30 ml/min/1,73m²
- Podrán ser incluidos pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables conocidos o diagnóstico de cardiopatía previa
- Compromiso de seguir los procedimientos del estudio
- Firma del consentimiento informado
- Esperanza de vida de al menos 24 meses en el momento de la inclusión

c) Criterios de exclusión:

- Contraindicación para recibir los fármacos objetos del estudio
- Incapacidad para entregar el consentimiento firmado
- Recibir medicación en investigación 4 semanas previas a la inclusión en el estudio
- Pacientes que a juicio de los investigadores no se consideren aptos para su inclusión

d) Criterios de retirada:

- Pacientes que a criterio facultativo deban ser retirados del estudio
- Pacientes que decidan retirar el consentimiento

e) Criterios éticos: aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica

del Hospital Universitario La Paz. Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento informado. El estudio se ha realizado de acuerdo con las normas de buena práctica clínica.

f) Población: se incluyeron 972 pacientes remitidos por los Servicios de Oncología Médica y Hematología del Hospital Universitario La Paz a los que se les realizó un seguimiento por parte del Servicio de Cardiología y determinaciones analíticas en el Servicio de Análisis Clínicos durante un periodo de 24 meses. El análisis final se realizó en 868 pacientes (10,7% de abandono).

g) Ámbito: Consulta de los Servicios de Oncología Médica, y Hematología para el reclutamiento y seguimiento de pacientes y Servicios de Análisis Clínicos y Cardiología para la realización de pruebas y seguimiento de los pacientes del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

h) Variables principales y secundarias:

- Medición de biomarcadores de lesión y función cardíaca (cTnI, hs-cTnT y Nt-proBNP)
- Realización de ecocardiogramas para la determinación de la FEVI y el SLG
- Historia clínica (variables sociodemográficas, tratamiento cardiovascular, antecedentes oncológicos y cardiológicos)
- Identificación de factores de riesgo cardiovascular, tipo de cáncer y tratamiento farmacológico
- Exploración clínica y exámenes físicos
- Medición de otros biomarcadores cardíacos como galectina-3 y otros parámetros bioquímicos (PCR, Hb, Creatinina...)
- Realización electrocardiogramas
- Medición de la frecuencia cardíaca y tensión arterial

i) Metodología: a los pacientes que acudían a la consulta de los Servicios de Oncología y Hematología de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se les entregaba y explicaba la hoja de información para el paciente, con la posterior firma del consentimiento informado. A continuación, se les remitía al

Servicio de Cardiología para la realización de un ecocardiograma, electrocardiograma y exploración clínica y se extraían muestras de sangre que se procesaban en el Servicio de Análisis Clínicos. Se realizaron un total de 7 visitas: basal, 21 días, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses tras el inicio del tratamiento.

Resultados

a) Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas e historia oncológica actual: la edad de los 868 pacientes estudiados estuvo comprendida entre los 18 y 89 años en el caso de los hombres con una media y desviación estándar de $55,5 \pm 18,2$ años y entre 18 y 88 años para las mujeres con una media y desviación estándar de $55,6 \pm 13,9$ años. Se recogieron los datos del peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y área de superficie corporal (BSA) de cada paciente. Un 65,1% fueron remitidos desde el Servicio de Oncología Médica y 34,9% desde el de Hematología. Los principales diagnósticos fueron: cáncer de mama en 514 pacientes (59,4%); linfoma no Hodgkin (LNH) en 187 pacientes (21,6%); enfermedad de Hodgkin (EH) en 60 pacientes (6,9%); leucemia aguda en 66 pacientes (7,6%); cáncer colorrectal en 10 pacientes (1,2%); mieloma en 4 pacientes (0,5%); y otros tumores (tiroides, hepatocarcinoma, endometrio, pulmón y otros) en 43 pacientes (5,0%). Todos ellos recibieron quimioterapia siendo el grupo de fármacos más utilizados los agentes alquilantes (92,1%), antraciclinas (87,8%), taxanos (58%), antimetabolitos (39,8%), anticuerpos monoclonales (39,3%) y alcaloides de la vinca (31,1%). En relación con la radioterapia, 463 pacientes (90,1%) con cáncer de mama, 6 (20%) con LNH y 24 (40%) con EH la recibieron.

b) Análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica: los principales factores de riesgo cardiovascular fueron el hábito tabáquico en 257 pacientes (30,3%), sedentarismo en 102 (12,0 %), dieta no cardiosaludable en 92 (11,0%), hipertensión arterial en 203 (24,0%), diabetes mellitus en 68 (8%) y dislipemia en 224 (26,6%). Respecto al tratamiento cardiovascular 159 (18,3%) recibieron estatinas, 265 (30,7%) inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina (IECA) y 155 (17,9%) beta bloqueantes. De los pacientes estudiados 85 (9,9%) presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular y 96 (11,3%) tenían un diagnóstico oncológico previo siendo los tumores más frecuentes cáncer de mama en 44 pacientes (45,8%), linfomas en 16 (16,7%) y otros tumores en 36 (37,5%).

c) Cardiotoxicidad en función de criterios clínicos y de pruebas de imagen: La cardiotoxicidad se definió por criterios clínicos según síntomas, signos clínicos de IC y manifestación de patologías cardíacas, y por imagen mediante la ecocardiografía midiendo la FEVI y el SLG. La incidencia de cardiotoxicidad clínica fue del 2,5% (22 pacientes), y por pruebas de imagen, según la FEVI del 8,4% (73) y del 28,6% (248) en función de SLG.

d) Relación entre variables sociodemográficas y antropométricas, y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica: al analizar las variables edad, peso, talla, IMC y superficie corporal, con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad, el peso y la superficie corporal. Los mayores de 65 años presentaron un OR de 2,4 (IC: (1,03-5,62)).

e) Relación entre factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular, antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica: se estudió la relación entre ambos grupos de pacientes (con y sin cardiotoxicidad clínica) encontrándose diferencias estadísticamente significativas sólo con el hábito tabáquico, existiendo un riesgo relativo de 2,36 veces superior (IC95: (1,01-5,52)) para el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. De los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica todos fueron tratados con IECA y/o betabloqueantes, 16 (80%) pacientes recibieron IECA y 7 (77,8%) betabloqueantes tras el diagnóstico de cardiotoxicidad. Un total de 5 (22,7%) que desarrollaron cardiotoxicidad clínica se encontraban bajo tratamiento con IECA y/o betabloqueantes antes de comenzar con el tratamiento quimioterápico. La incidencia de cardiotoxicidad fue del 5,9% en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa con un OR 2,8

(IC95: (1,01- 7,79)) y del 8,3% en pacientes con antecedentes de cáncer previo con un riesgo relativo de 4,89 (IC 95% 1,96-11,98).

f) Relación entre cáncer actual y tratamiento oncológico recibido con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica: respecto al tratamiento con antraciclinas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dosis acumuladas y la existencia de cardiotoxicidad clínica. De los pacientes con LNH que desarrollaron cardiotoxicidad se observó que la administración de rituximab, vincristina y la combinación de ciclofosfamida y adriamicina mostraron una asociación estadísticamente significativa con un OR para el desarrollo de cardiotoxicidad clínica de 2,77 (IC95: 1,51-4,84), 6,37 (IC95: (2,68-15,17)) y 4,10 (IC95: (1,71-9,79)) respectivamente. De los pacientes con RT, 2 (9,1%) desarrollaron cardiotoxicidad (1 caso había recibido RT en la mama derecha y el otro RT mediastínica).

g) Análisis de marcadores cardíacos y otros parámetros de laboratorio en el momento de inclusión en el estudio y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica: los pacientes con cardiotoxicidad clínica presentaron concentraciones superiores de hs-cTnT, Nt-proBNP y PCR encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero no para galectina-3 que se midió sólo en un subgrupo de pacientes consecutivos. En el caso de cTnI y otros parámetros de riesgo cardiovascular como el colesterol total, c-LDL y c-HDL no se obtuvieron concentraciones superiores en los pacientes con cardiotoxicidad clínica.

h) Marcadores cardíacos durante el seguimiento en relación con la aparición de cardiotoxicidad clínica: el número de determinaciones de marcadores cardíacos para cada paciente fue de 14,4. Los pacientes con cardiotoxicidad clínica presentaron concentraciones superiores de hs-cTnT y Nt-proBNP en todas las visitas, pero no en el caso de cTnI. Se observó un pico máximo de concentración para cTnI como hs-cTnT en la visita de los 6 meses. En los pacientes con cardiotoxicidad se observó un aumento de la concentración en todas las visitas respecto a la basal para cTnI y hs-cTnT (exceptuando 18 meses y 21 días respectivamente). En relación con la galectina-3 la

concentración fue mayor en el grupo con cardiotoxicidad, pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del seguimiento a excepción de la visita de los 18 meses. Un 56,8% de los pacientes presentaron en algún momento del seguimiento un valor de Nt-proBNP por encima del punto de corte y en un 58,7% un valor superior al p99 para hs-cTnT, mientras que en el caso de cTnI fue del 19,1%. Un 68,6% (579) de pacientes presentaron al menos un resultado positivo de alguno de estos biomarcadores a lo largo del seguimiento. Un resultado positivo de hs-cTnT y/o Nt-proBNP entre la visita 21 días y 6 meses mostró una sensibilidad diagnóstica del 94,7% y un VPN del 99,7%. Se calcularon la media, el valor máximo, mínimo y la diferencia entre ambos de cTnI, hs-cTnT y Nt-proBNP en el periodo comprendido entre la visita 21 días - 6 meses en ambos grupos de pacientes encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todos para Nt-proBNP, para hs-cTnT en todos salvo la diferencia al igual que cTnI exceptuando el valor mínimo. El cálculo de la media de la concentración de Nt-proBNP en este mismo periodo presentó el mejor área bajo la curva (AUC) de 0,886 (IC 95: (0,80- 0,97)).

i) Comparación entre troponina I medida mediante ensayo convencional y troponina T medida mediante ensayo de alta sensibilidad:

el ensayo de alta sensibilidad fue capaz de detectar un mayor porcentaje de resultados por encima del límite de detección de la técnica en todas las visitas alcanzando un 90,4% frente a un 42,6% para el ensayo convencional en la visita de los 3 meses. Al analizar la concordancia en la interpretación de los resultados el índice Kappa (IK) osciló entre 0,025 y 0,450 en las diferentes visitas. La correlación entre ambos ensayos fue muy pobre con una R de Pearson de 0,436. Al comparar los resultados del AUC del valor máximo y media para hs-cTnT y valor máximo y la diferencia del valor mínimo y máximo para cTnI, esta fue superior para el ensayo de alta sensibilidad.

j) Estudio de los parámetros ecocardiográficos (FEVI y SLG), ECG, FC y tensión arterial, y su relación con marcadores cardíacos y con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica: el grupo de pacientes con cardiotoxicidad clínica mostró valores de FEVI más bajos y presentaron menor capacidad de deformación del miocardio (SLG) encontrándose diferencias

estadísticamente significativas excepto en la visita basal para el SLG. Se observó que un 12% de pacientes tuvieron al menos un resultado patológico de la FEVI y un 55,9% de SLG en el seguimiento. Los pacientes presentaron hasta un 43,2% de ecocardiogramas patológicos en función de SLG en la visita de los 6 meses frente a un máximo de 6,2% en función de la FEVI en la de los 12 meses. Las concentraciones de Nt-proBNP, hs-cTnT (exceptuando la visita de los 18 meses) y cTnI (exceptuando la visita de los 3 meses) fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que presentaron un ecocardiograma patológico según la FEVI. Los pacientes con un ecocardiograma patológico según el SLG observamos que tanto hs-cTnT y Nt-proBNP presentaron concentraciones superiores encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas para hs-cTnT y para Nt-proBNP (exceptuando basal, 3 y 12 meses). Respecto a los ECG observamos que un 96,6% de los pacientes tuvieron un ECG patológico en algún momento del seguimiento. Al analizar la relación entre los resultados de ECG (normal o patológico) frente al desarrollo de cardiotoxicidad clínica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas salvo la visita basal y 21 días. Adicionalmente se recogieron los datos de frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial pero no observamos relación alguna entre los grupos estudiados a lo largo del seguimiento.

k) Análisis multivariante: al analizarse todas las variables que de forma independiente mostraron una significación estadística con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica, encontramos que los parámetros que demostraron tener un efecto independiente y capacidad de predecir el desarrollo de cardiotoxicidad, fueron la presencia de cáncer previo, si el cáncer actual era LAM o LNH y el valor máximo de Nt-proBNP. El AUC del modelo multivariante es de 0,897 (IC:95 (0,850-0,945)).

l) Análisis de supervivencia: 83 (9,6%) pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento, siendo en 3 de ellos (3,6%) la causa de origen cardíaco (IC) y todos habían desarrollado cardiotoxicidad clínica. Un 50% de los pacientes con cardiotoxicidad clínica fallecieron lo que supone una razón de verosimilitud de 24,4 veces superior independientemente de la causa del fallecimiento. En los

pacientes que fallecieron encontramos valores de la FEVI inferiores y concentraciones de hs-cTnT y Nt-proBNP superiores a lo largo del seguimiento. Para cTnI se encontraron algunos resultados discrepantes. Los pacientes que presentaron concentraciones superiores a 20 pg/mL de hs-cTnT y 450 pg/mL de Nt-proBNP en el momento de inclusión la supervivencia fue menor frente a los que tenían valores por debajo de estos puntos de corte. El tiempo medio de supervivencia en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica fue de 18,15 meses frente a 22,57 meses en los que no encontrándose diferencias significativas. Respecto a la cardiotoxicidad según la FEVI, el tiempo medio de supervivencia fue inferior en los que desarrollaron cardiotoxicidad clínica frente a los que no.

m) Propuesta de algoritmo diagnóstico: se ha elaborado un posible algoritmo utilizando los puntos de corte del estudio y teniendo en cuenta la edad de los pacientes. En pacientes menores de 65 años se recomienda medir marcadores (hs-cTnT y Nt-proBNP) antes del tratamiento y monitorizar sólo con marcadores siempre que sean negativos a los 21 días y 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Si en alguna visita cualquiera de los dos fuera positivo se recomienda realizar un ecocardiograma para medir FEVI y/o SLG en el caso de encontrar un resultado patológico se remitiría el paciente al cardiólogo. En los mayores de 65 años se debe realizar un ecocardiograma basal además de medir biomarcadores. Si ambos son negativos se monitorizaría durante el tratamiento sólo con biomarcadores, pero si alguno resulta positivo se tendrá en cuenta el diagnóstico, si este fuera un cáncer de mama el seguimiento se realizará con biomarcadores en cada visita y se realizará un ecocardiograma siempre que los biomarcadores resulten positivos, pero si el diagnóstico es otro debe combinarse con la realización de ecocardiogramas y ante cualquier alteración se remitirá al cardiólogo. Este algoritmo aplicado a nuestro estudio observamos que presenta una elevada sensibilidad (91,7% para < 65 años y 87,5% para > 65 años) y un potencial de ahorro de ecocardiogramas ya que podrían haberse evitado dos de cada tres ecocardiogramas realizados (62,7% en < 65 años y 67,6% en los mayores de esa edad).

Conclusiones

1. La incidencia de cardiotoxicidad definida por criterios clínicos ha sido del 2,5%. Sin embargo, utilizando los criterios basados en técnicas de imagen, la cardiotoxicidad según la FEVI fue del 8,4% y en función de SLG del 28,6%.
2. Los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tenían significativamente más edad, peso y superficie corporal. Además, tener antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad oncológica previa o hábito tabáquico en el momento del diagnóstico se encontraban asociados con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. La existencia de cáncer previo, el diagnóstico de LAM o LNH y el valor máximo de Nt-proBNP entre las visitas 21 días y 6 meses fueron predictores independientes para el desarrollo de la misma.
3. La administración de rituximab y vincristina en pacientes con Linfoma no Hodgkin, y la administración conjunta de ciclofosfamida y adriamicina en pacientes con tumores hematológicos se asocia significativamente con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Sin embargo, no encontramos asociación con la administración combinada de antraciclinas con trastuzumab, ni con la dosis acumulada de antraciclinas ni con el tratamiento radioterápico recibido.
4. En el momento de la inclusión en el estudio, los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tenían en sangre concentraciones significativamente mayores de marcadores cardíacos (cTnI, hs-cTnT y Nt-proBNP) y PCR e inferiores de hemoglobina.
5. La concentración de cTnT medida mediante un ensayo de alta sensibilidad fue significativamente superior en los pacientes con cardiotoxicidad clínica a lo largo del estudio excepto en la visita de los 3 meses, observándose un pico máximo a los 6 meses. Sin embargo, la cTnI medida mediante un ensayo convencional evidenció concentraciones significativamente mayores en pacientes con cardiotoxicidad clínica en las visitas 21 días, 6

meses y 12 meses y significativamente inferiores en la visita basal y 24 meses. Por otra parte, la concentración en sangre de Nt-proBNP fue significativamente superior en los pacientes con cardiotoxicidad clínica a lo largo de todo el estudio.

6. La medición de troponina T mediante un método de alta sensibilidad tiene mejor rendimiento diagnóstico que la troponina I medida mediante un método convencional para la detección de cardiotoxicidad clínica permitiendo cuantificar la molécula en un porcentaje mucho más elevado de pacientes, así como detectar elevaciones más precoces.
7. La medición de galectina-3 en sangre no es útil para la identificación de pacientes con riesgo de sufrir cardiotoxicidad clínica durante los 24 meses del estudio.
8. La FEVI de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica fue significativamente más baja y el SLG significativamente más alto excepto en la visita basal. El porcentaje de pacientes con resultados de SLG patológico fue muy superior al de aquellos que tenían la FEVI alterada. Los pacientes con un ecocardiograma patológico en función de la FEVI y de SLG presentaron concentraciones de marcadores cardiacos significativamente superiores. Así mismo, las alteraciones en el ECG fueron significativamente más frecuentes en pacientes con cardiotoxicidad clínica. No existieron diferencias significativas en los resultados de la frecuencia cardiaca y tensión arterial entre ambos grupos de pacientes.
9. Los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tienen un riesgo muy superior de mortalidad (24,4 veces) siendo la supervivencia significativamente inferior. Concentraciones en sangre en la visita basal de hs-cTnT superior a 20 pg/mL o de Nt-proBNP por encima de 450 pg/mL se asocian a una menor supervivencia independientemente del desarrollo de cardiotoxicidad clínica.
10. La aplicación del algoritmo diagnóstico propuesto tiene una sensibilidad cercana al 90% para la detección de cardiotoxicidad clínica con un elevado

valor predictivo positivo, y con la capacidad añadida de ahorrar un importante número de ecocardiografías.

2. Introducción

2. Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo (1). Su incidencia está aumentando anualmente y existe la necesidad de adoptar estrategias eficaces de prevención. La incidencia de esta enfermedad aumenta con la edad. En 2.018 el número de casos nuevos al año de cáncer a nivel mundial alcanzó los 18,1 millones, fue responsable de 9,6 millones de muertes, y se prevé que esta cifra aumente hasta los 13 millones de casos anuales en los próximos decenios (2). En 2.018, los cánceres diagnosticados con más frecuencia a nivel mundial fueron el de pulmón (2,09 millones de casos, esto es, el 11,6% del total), el de mama (2,08 millones lo que representa el 11,6%) y el cáncer de próstata (1,28 millones o el 7,1%) (1). En España en 2.018 se detectaron más de 270.000 casos siendo el cáncer de mama (29%) el más frecuente en mujeres y el de próstata (20%) en los hombres (3).

El tratamiento del cáncer requiere de una cuidadosa selección de una o más modalidades terapéuticas, como la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia. El objetivo consiste en curar la enfermedad o prolongar considerablemente la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. En los últimos 20 años la supervivencia de los pacientes con cáncer se ha incrementado significativamente debido a los grandes progresos en el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad (2,4) llegando a superar, sólo en EEUU, los 15,5 millones (5). Sin embargo, los tratamientos intensivos efectivos presentan efectos adversos importantes.

La cardiotoxicidad es una complicación a corto y/o largo plazo frecuente en el tratamiento con agentes antineoplásicos, radioterapia y terapias moleculares dirigidas que pueden dañar el sistema cardiovascular, tanto a nivel central por el deterioro de la función cardíaca como en la periferia aumentando las alteraciones del flujo hemodinámico y los eventos trombóticos (6). Estos pueden comprometer la efectividad del tratamiento e impacta en la calidad de vida y el pronóstico del paciente. Esta complicación se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad entre los supervivientes. En los

pacientes que desarrollan IC debido al tratamiento antineoplásico, la tasa de mortalidad puede llegar a ser del 60% a los 2 años (7).

La predisposición para el desarrollo de cardiotoxicidad es multifactorial y está determinada por la interacción entre la genética y los factores ambientales. Se ha de tener en especial consideración las comorbilidades y factores de riesgo asociados como edad, sexo, dislipemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión, antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) o IC, disminución de la FEVI u otras alteraciones cardíacas. Todos ellos se han asociado con un riesgo adicional para desarrollar cardiotoxicidad (8).

En función del efecto que producen los agentes antineoplásicos sobre el cardiomiocito, la cardiotoxicidad puede clasificarse como tipo I o tipo II. La primera está relacionada con la dosis acumulada y el daño se considera irreversible. En ella se produce muerte celular ya sea a través de mecanismos de apoptosis o necrosis por estrés oxidativo tras la formación de radicales libres. Se encuentra típicamente asociada con cambios ultraestructurales significativos identificados mediante biopsia de tejido cardíaco (9,10). Una vez que se produce la muerte de los miocitos, su regeneración se encuentra limitada. Ejemplos de agentes que se asocian con la cardiotoxicidad tipo I son todas las antraciclinas y mitoxantrona. Por otra parte, la cardiotoxicidad tipo II se asocia con disfunción miocárdica reversible, no está relacionada con la dosis, se expresa en un amplio rango de severidad cuando se produce, y no se asocia con anomalías ultraestructurales identificables. Un ejemplo de agente que provoca este tipo de alteraciones es el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Hay que tener en cuenta que cualquier fármaco quimioterapéutico tiene el potencial de causar efectos secundarios cardiovasculares (11).

La toxicidad por agentes antineoplásicos también puede clasificarse según el efecto sobre las células siendo denominada “on target” y “off target”. Los efectos de la toxicidad “on target” están causados por una diana común que inhibe el crecimiento de las células cancerosas y también la propia función del cardiomiocito. Por el contrario, la toxicidad “off target” se produce cuando los inhibidores de tirosina quinasa inhiben otras células diana diferentes que no son

esenciales para eliminar las células cancerígenas, pero si son responsables de la supervivencia de los cardiomiocitos (12).

La cardiotoxicidad se puede instaurar de forma aguda, subaguda o crónica. La cardiotoxicidad aguda o subaguda, es la menos frecuente y se caracteriza por la aparición de alteraciones en la repolarización ventricular y alteraciones electrocardiográficas del intervalo QT, arritmias supraventriculares y ventriculares, o por síndrome coronario agudo (SCA), pericarditis y/o síndromes similares a la miocarditis. Estas alteraciones se pueden observar en cualquier momento desde el inicio del tratamiento hasta 2 semanas después de su finalización. Por otra parte, la cardiotoxicidad crónica se puede clasificar a su vez en dos en función del tiempo desde el inicio de los síntomas clínicos dependiendo de si tiene lugar antes o después del primer año tras recibir el tratamiento. El hallazgo más típico de cardiotoxicidad crónica es la disfunción diastólica y/o sistólica del ventrículo izquierdo (VI) que puede conducir a una miocardiopatía congestiva severa o incluso a la muerte (6).

En general los efectos cardiovasculares pueden ser agrupados en 5 categorías (8):

- a) Efectos citotóxicos de la quimioterapia y disfunción sistólica asociada
- b) Isquemia cardíaca
- c) Arritmias (especialmente Torsades de Pointes tras tratamiento quimioterápico prolongado)
- d) Anormalidades en la repolarización inducida por quimioterapia
- e) Pericarditis

Los pacientes que van a recibir terapia anticancerígena se deberían someter a una evaluación cardiovascular previa, aunque sólo un grupo de ellos desarrollará complicaciones cardiovasculares. La identificación precoz de los pacientes de alto riesgo debería ser un objetivo fundamental para los oncólogos posibilitando la individualización de las estrategias terapéuticas antineoplásicas (Tabla 1) (8,13). El seguimiento de la función cardíaca durante el tratamiento

quimioterápico generalmente se lleva a cabo con la realización de un ECG y/o ECG Holter, así como con pruebas de imagen. Todos estos métodos en general ponen de manifiesto el daño cardíaco cuando ya se han producido alteraciones morfológicas, por lo tanto, cuando el daño ya está presente y, en ocasiones ya es irreversible (14).

Enfermedad cardíaca actual	Factores de riesgo CV clásicos
<ul style="list-style-type: none"> Fallo cardíaco (con FEVI conservada o reducida) Disfunción VI (FEVI <50% o ↑PN) Evidencia enfermedad coronaria (previo IM, angina, ICP, isquemia miocárdica) Moderada o severa valvulopatía con hipertrofia ventricular izquierda o daño VI Cardiomiopatía hipertrófica Enfermedad cardíaca hipertensiva con hipertrofia VI Cardiomiopatía dilatada Cardiomiopatía restrictiva Sarcoidosis cardíaca con componente miocárdico Arritmias cardíacas significativas (taquiarritmias ventriculares...) 	<ul style="list-style-type: none"> Edad (población pediátrica <18 años: >50 años para trastuzumab; >65 años para antraciclinas) Historia familiar de ECV prematura (<50 años) Hipertensión arterial Diabetes mellitus Hipercolesterolemia
Tratamiento cáncer previo	Factores de riesgo según estilo de vida
<ul style="list-style-type: none"> Uso previo de antraciclinas Uso previo de RT en el tórax o mediastino 	<ul style="list-style-type: none"> Fumar Ingesta elevada de alcohol Obesidad Sedentarismo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ECV; enfermedad cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PN: Péptidos Natriuréticos; VI: ventrículo izquierdo

Tabla 1. Factores de riesgo basales de cardiotoxicidad

El parámetro más utilizado para la detección de cardiotoxicidad es la FEVI. Las técnicas que se utilizan para medirla son la ecocardiografía (la más

frecuentemente utilizada), resonancia magnética cardíaca (RMC) (estándar de referencia) y la ventriculografía isotópica (MUGA) (ampliamente usada en el pasado, pero en la actualidad cada vez más en desuso) (10). El ecocardiograma se considera uno de los mejores métodos para predecir el pronóstico, y presenta varias ventajas por su versatilidad, amplia disponibilidad, menor coste, capacidad de evaluar otras estructuras además de la función ventricular (válvulas cardíacas, aorta y pericardio), evita la exposición repetitiva a las radiaciones y es seguro en pacientes con enfermedad renal al evitar el uso de contrastes (7,10).

Por el contrario, la medición de la FEVI presenta entre otras limitaciones, una variabilidad relacionada con la técnica empleada y con la experiencia del observador y puede presentar una baja sensibilidad para la detección de cardiotoxicidad en estadios tempranos. Ello puede ser debido a que no se observan cambios considerables de la FEVI hasta que se ha producido un daño miocárdico significativo (15).

Existe un creciente interés en la medición de biomarcadores que permitan detectar alteraciones del miocardio de una forma precoz anticipándose a la reducción de la FEVI o a la progresión hacia una IC. Estos pueden proporcionar información importante sobre la patogénesis de la alteración cardíaca, permitirían identificar pacientes de riesgo, podrían tener valor pronóstico y ser útiles en la monitorización de la terapia (6). Los marcadores bioquímicos de lesión cardíaca como las troponinas cardíacas y de función, en especial el péptido natriurético cerebral (BNP), se han investigado en la evaluación de la cardiotoxicidad inducida por agentes antineoplásicos. Las troponinas cardíacas T (cTnT) e I (cTnI) son marcadores cardioespecíficos que muestran el daño estructural de los cardiomiocitos por diversas causas, incluido el efecto cardiotóxico de la terapia antineoplásica (16). Hoy en día con los métodos de medida de alta sensibilidad (hs-cTn) es posible detectar concentraciones de troponina cuando se ha producido una mínima lesión.

Debido a la complejidad y la severidad de las manifestaciones clínicas secundarias al tratamiento quimioterápico es necesario que la atención a estos pacientes se lleve a cabo con un enfoque multidisciplinar involucrando a

profesionales de distintas especialidades de forma que su experiencia y conocimientos combinados pueden contribuir de manera decisiva a maximizar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Debido a que la cardiotoxicidad puede manifestarse no sólo durante el tratamiento si no poco tiempo después o transcurridos varios años, es necesario un seguimiento cardiaco a largo plazo (9). Esta visión ha motivado la creación de una nueva disciplina, la cardio-oncología que se ha convertido en objeto de creciente interés a lo largo de los últimos años para tratar estas enfermedades derivadas de los tratamientos antineoplásicos o cuando ambas coexisten en el mismo paciente (9).

2.1 Agentes antineoplásicos asociados a cardiotoxicidad

La quimioterapia y terapias moleculares dirigidas pueden afectar al sistema cardiovascular a través de numerosos mecanismos diferentes (6). Existen más de 25 agentes quimioterápicos que se han asociado con efectos adversos a nivel cardiovascular (17). Algunos fármacos dañan directamente los cardiomiocitos o pueden causar la inflamación del pericardio. También poseen efectos sobre el sistema de la coagulación, hecho que hay que unir al estado protrombótico que presentan los pacientes oncológicos lo que supone un riesgo aumentado de trombosis que puede provocar una isquemia cardiovascular o cerebrovascular (6,8). Los agentes que más comúnmente se han asociado con el desarrollo de disfunción miocárdica, en particular con disfunción ventricular izquierda son: antraciclinas, anticuerpos monoclonales (trastuzumab), inhibidores tirosina quinasa (TKIs), agentes alquilantes y el interferón alfa (8). Hay que tener en cuenta que la incidencia de la disfunción cardíaca es mayor de lo esperado en los pacientes tratados con una combinación de fármacos quimioterapéuticos convencionales y nuevos (por ejemplo, antraciclinas y trastuzumab) potencialmente cardiotóxicos (12). En la tabla 2 se resume la incidencia de cardiotoxicidad de cada grupo de agentes quimioterápicos y el principal mecanismo de acción descrito de los mismos (18).

Agentes quimioterapéuticos	Incidencia (%)	Mecanismo de acción propuesto	Comentarios
Antraciclinas Doxorubicina Doxorubicina liposomal Epirubicina Idarubicina	3-26 4-13 0,9-3,3 5-18	Formación de radicales libres y aumento del estrés oxidativo, que causa apoptosis y muerte celular Mediado potencialmente por topoisomerasa II	Cardiotoxicidad aguda, raramente después de la infusión (<1%) Cardiotoxicidad crónica puede ser detectada muchos años tras el tratamiento no suele desarrollarse en el primer año de tratamiento. El riesgo es dosis-dependiente y aumenta con dosis acumuladas >400 mg/m ²
Agentes alquilantes Ciclofosfamida Ifosfamida	7-28 17	Aumento de radicales de oxígeno libres; daño endotelial directo	Cardiotoxicidad aguda asociada a la administración de dosis (120-180 mg/kg) utilizado en el tratamiento de trasplante de médula ósea
Anticuerpos Monoclonales Trastuzumab	2-28	Inhibición de la señal de ErbB2, activación de la vía apoptótica mitocondrial; daño de las vías de reparación cardíaca	Riesgos asociados incluyen tratamiento con antraciclinas, edad y FEVI basal
Antimicrotúbulo Docetaxel Paclitaxel	2.3-8 -	Aumento de la densidad de los microtúbulos que causa disfunción de la contractilidad Liberación de histamina; Inducción de daño en los miocitos que afecta a los orgánulos subcelulares	Potencia el efecto cardiotoxicidad de las antraciclinas cuando se administran a la vez

Tabla 2. Incidencia de cardiotoxicidad y mecanismo de acción de los principales grupos de fármacos quimioterápicos

2.1.1 Antraciclinas

Las antraciclinas son un grupo de fármacos quimioterápicos ampliamente utilizados en el manejo de múltiples neoplasias fundamentalmente como tratamiento en el cáncer de mama, linfomas, leucemias y sarcomas (19,20). La estructura química de las antraciclinas es compleja. Estos fármacos se componen de una aglicona y un azúcar. La aglicona consiste en un anillo tetracíclico con restos de quinona-hidroquinona adyacentes y una cadena lateral corta con un grupo carbonilo en el carbono 13 y un alcohol primario en el 14; el azúcar es un resto fucosil tridesoxi amino- sustituido y unido por un enlace

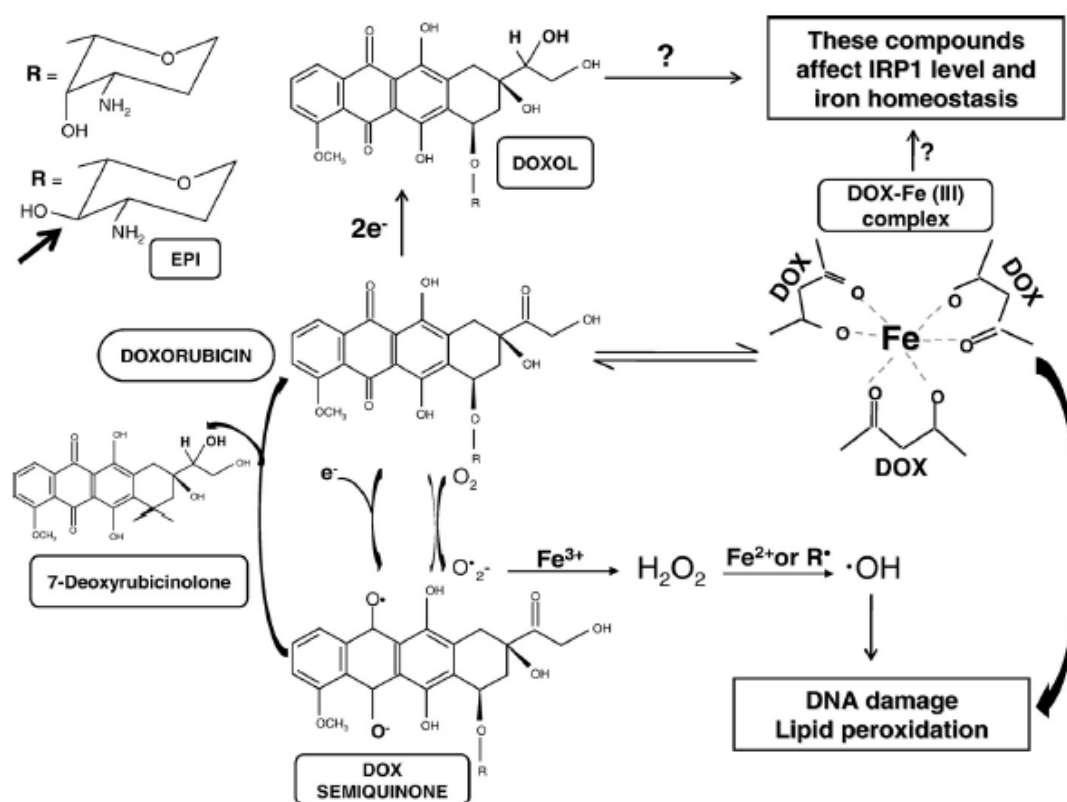
glucosídico al carbono 7 del anillo A (12). La presencia del resto quinona en la estructura de anillo de antraciclina tiene importancia clínica sustancial ya que participa en la biotransformación tanto reductiva y oxidativa, que en última instancia genera especies químicas muy reactivas que se creen responsables de la cardiotoxicidad. Ejercen su acción uniéndose al ácido desoxirribonucleico (ADN) e interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos. Los fármacos más utilizados de este grupo son la daunorrubicina (utilizado en leucemias agudas y linfomas) y la doxorubicina (utilizado en leucemias agudas, linfomas y distintos tumores sólidos como cáncer de mama) (20,21). Otras antraciclinas comercializadas son epirubicina e idarrubicina (21). La cardiotoxicidad por antraciclinas produce una miocardiopatía no isquémica toxica e irreversible, y es un efecto adverso característico y grave de estos fármacos, además de poder causar también mielosupresión, mucositis, alopecia y lesiones graves de tejidos por extravasación (21). En la forma más grave, puede conducir a una disfunción sistólica grave del VI y fallo cardíaco, que puede ser progresiva y fatal, lo que limita en ocasiones su uso clínico (8).

La cardiotoxicidad de las antraciclinas, especialmente la que aparece a largo plazo, es un problema de creciente importancia en los últimos años. Esto se debe fundamentalmente a un aumento de los casos detectados debido al incremento de la supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas en la infancia (hasta el 60% niños diagnosticados de cáncer reciben antraciclinas), a la ausencia (hasta hace unos años) de estrategias eficaces para su prevención y a las graves consecuencias que conlleva para el paciente, implicando en ocasiones una reducción de la esperanza de vida. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior al esperado para la población normal. Hasta el 65% de estos pacientes tratados en la infancia con doxorubicina pueden presentar anomalías contráctiles en el VI (20). Un estudio ha mostrado que un 9% de los pacientes presentan un deterioro de la FEVI por debajo del 50% al año de haberse completado el tratamiento con antraciclinas (22). Aunque no se conoce exactamente el mecanismo por el que se produce la cardiotoxicidad por antraciclinas, parece estar muy relacionado con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, y el corazón es un órgano muy susceptible al

estrés oxidativo (Figura 1) (12). El daño miocárdico se debe a la apoptosis de los cardiomiocitos, desorden miofibrilar mediado por neuregulina 1 β , lesión tisular y posterior fibrosis (daño tipo I) (12). También se cree que pueden existir otros mecanismos fisiopatológicos como alteraciones en el transporte del calcio, la aparición de una reacción inmunológica facilitada por el estrés oxidativo, disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa y disminución de la regulación de la expresión de ARNm para la enzima calcio ATPasa del retículo sarcoplásmico que provoca una disminución de la contractilidad y defectos en la cadena respiratoria por daño en el ADN mitocondrial (8,12,19). De todas estas hipótesis sobre el mecanismo de acción por el cual se produce la cardiotoxicidad la más aceptada es la mediada por la producción de radicales libres. Estos causan daño directo en las proteínas, lípidos y ADN, siendo la apoptosis de los miocitos el mecanismo relacionado con el aumento del estrés oxidativo causado por estos procesos. Recientemente se ha propuesto que doxorubicina puede causar cardiotoxicidad por interferencia con la topoisomerasa II- β (23).

Las arritmias, causadas por la disfunción de los canales iónicos cardíacos mediadas por las especies reactivas de oxígeno, van desde la fibrilación auricular a supraventricular o contracciones ventriculares prematuras, aunque rara vez se convierten en un problema clínico grave (24). La alta reactividad de las mismas y la falta de efecto de los antioxidantes hacia la miocardiopatía crónica sugieren que el papel de las especies reactivas de oxígeno se limita a la disfunción cardíaca aguda; en contraste, la farmacocinética y la farmacodinámica de los metabolitos de alcohol secundarios pueden jugar un papel clave en la progresión de la cardiotoxicidad hacia la disfunción crónica. A diferencia de la cardiotoxicidad aguda, la manifestación tardía por exposición a las antraciclinas a menudo se presenta como IC clínica y se caracteriza por cambios estructurales en el corazón, incluyendo una disminución en el espesor de pared del VI, reducción de la masa miocárdica y distensibilidad ventricular reducida. Esta complicación se cree que es debida al daño recurrente sobre los cardiomiocitos y se desarrolla después de la finalización del tratamiento por antraciclinas, por lo general al cabo de un año. Las características ultraestructurales observadas en biopsias endomiocárdicas de pacientes con IC asociada a antraciclinas incluyen

la pérdida de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico, vacuolización citoplasmática, hipertrofia mitocondrial, y aumento del número de lisosomas (12).



Raschi E y colaboradores. *Pharm & Therap* 2010; 125:196–218

Figura 1. Mecanismo de acción de cardiotoxicidad de doxorubicina

El daño cardíaco que producen puede manifestarse de diferentes maneras en función de la secuencia temporal de aparición del efecto adverso y del tipo de reacción. La cardiotoxicidad que se produce inmediatamente después de la infusión de la antraciclina se manifiesta como una enfermedad aguda, con disminución transitoria de la contractilidad miocárdica, que es por lo general reversible, y se observa en menos de un 1% de los pacientes (Tabla 2) (12). El inicio precoz de la forma de progresión crónica ocurre en el 1,6% a 2,1% de los pacientes durante la terapia o dentro del primer año después del tratamiento y además es dosis dependiente. La aparición tardía de cardiotoxicidad crónica progresiva se produce al menos un año después de la finalización del tratamiento y se evidencia en el 1,6-5% de pacientes. Tanto las formas subagudas y crónicas de la cardiotoxicidad mediada por antraciclinas tienden a no ser reversibles y se presentan generalmente como miocardiopatía dilatada en la edad adulta que

puede ser progresiva. El riesgo de cardiotoxicidad clínica se incrementa con la dosis acumulada de antraciclina (19). Algunos autores han encontrado tasas de entre 3-5% con dosis acumuladas de 400 mg/m², 7-26% con 550 mg/m², y del 18-48% con dosis de 700 mg/m² para doxorubicina y 0,6%, 4,3% and 14,5% con dosis acumuladas de 550 mg/m², 900 mg/m² y 1000 mg/m² para epirubicina (12,19). Por esta razón, la dosis acumulada máxima recomendada para doxorubicina es de 400 a 550 mg/m² y de 900 mg/m² para epirubicina (8,12). Es de destacar que la disfunción diastólica, aunque generalmente asintomática y subclínica, se considera que empieza a producirse con dosis acumuladas de 200 mg/m² de doxorubicina (8). Se han descrito también casos de pacientes con muerte súbita y arritmias que comprometen la vida tras 15 años del tratamiento (24). Un estudio de Tukenova y colaboradores en el que incluyeron 4.122 pacientes supervivientes de cáncer con edad inferior a 15 años en el momento de inclusión en el estudio y con un seguimiento medio de 27 años, la ratio de mortalidad fue de 4,2 comparado con el de la población general y el 5,8% resultó de origen cardíaco (25). El riesgo relativo ajustado aumentó con la exposición a las antraciclinas cuando superó una dosis acumulada de 360 mg/m². En otro estudio reciente de Cardinale y colaboradores en el que se incluyeron 2.625 pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y con un seguimiento medio de 5,2 años la incidencia de cardiotoxicidad definida por criterios de imagen fue del 9% y en el 98% de los casos ésta se produjo durante el primer año tras la aparición de síntomas. El 11% consiguió una recuperación parcial y en un 71% de los pacientes la cardiotoxicidad se resolvió por completo (26).

Los factores de riesgo asociados a la toxicidad por antraciclinas incluyen además de la dosis acumulada, la administración en bolo intravenosa, elevadas dosis únicas, historial previo de radiación en el tórax, el uso de otros agentes concomitantes con efecto cardiotóxico como la ciclofosfamida, trastuzumab, y paclitaxel, sexo femenino, enfermedad cardiovascular subyacente, la edad (jóvenes y ancianos) e hipertensión (8,27). Se debe tener especial consideración con los pacientes que presentan factores de riesgo incluso cuando han recibido bajas dosis acumuladas de antraciclina (24). El potencial cardiotóxico de las antraciclinas tiene efecto sinérgico con la administración de trastuzumab y su administración simultánea está contraindicada (28).

2.1.2 Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales representan el paradigma de la terapia oncológica dirigida y son ampliamente utilizados en el tratamiento de múltiples tumores malignos. En el cáncer de mama, aproximadamente el 20-30% de todos los tumores sobreexpresan el receptor ErbB2/Her-2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR) en la superficie celular y se asocian con un curso clínico agresivo y de mal pronóstico, con alto riesgo de recurrencia y metástasis. En consecuencia, la presencia del receptor ErbB2/Her-2 ha servido como un objetivo óptimo para las terapias biológicas. El uso del anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado trastuzumab, dirigido contra el receptor ErbB2/Her-2 ha supuesto un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama ErbB2/Her-2 positivo, consiguiendo una reducción del 50% en recurrencia de la enfermedad y una mejora del 33% en la supervivencia (12,29). En los ensayos iniciales en fase I-II, el tratamiento exclusivo con trastuzumab presentó una baja incidencia de IC o disfunción ventricular izquierda (4-7% de los pacientes). Sin embargo, estudios posteriores en fase III observaron que la administración de trastuzumab en combinación con antraciclinas y cisplatino aumentaba la incidencia global de disfunción cardíaca al 27%, con IC grave en el 16% de los pacientes (8% y el 3% de los pacientes no tratados con trastuzumab experimentaron disfunción cardíaca e IC, respectivamente) (24,30). Otros autores han corroborado estos resultados encontrando tasas de cardiotoxicidad (IC severa) tras uso de trastuzumab en ausencia de antraciclinas entre 2-4% (31,32). Esta se incrementa hasta el 5% si se administra después de las antraciclinas y se eleva hasta un 27% cuando se administran de forma conjunta (33). Otros estudios recientemente publicados han determinado una tasa de cardiotoxicidad del 3,5% (total de 3.940 pacientes evaluados) a los que se administró trastuzumab junto con antraciclinas al 87% y taxanos al 66% (34). Las pautas del tratamiento ya sea evitando las antraciclinas o difiriendo el tratamiento con las mismas, han conseguido obtener tasas más bajas de disfunción cardíaca.

El mecanismo de acción por el que se produce la toxicidad cardíaca es debido a la interacción de trastuzumab y el receptor ErbB2/Her-2 que también

se encuentra expresado en la membrana de los cardiomiocitos interfiriendo en el crecimiento, reparación y supervivencia de los mismos (8). El receptor y su ligando se expresan también en el corazón y su activación crea una respuesta hipertrófica. Asimismo, la combinación de paclitaxel y trastuzumab produce disfunción cardíaca sintomática o asintomática en el 13% de los pacientes, mientras que con la administración única de paclitaxel se detectaron signos de disfunción cardíaca severa en un 1% de los pacientes (8,24,35). El ErbB2/Her-2 funciona como un correceptor para otros dos ErbB miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa, ErbB3 y ErbB4, y sus ligandos peptídicos, los neurregulinas, todos los cuales se expresan en el tejido cardíaco. Los mecanismos que conducen a estas complicaciones no se conocen completamente, pero la señalización de ErbB2 se piensa que está involucrada en el desarrollo cardíaco embrionario y en el mantenimiento de la función cardíaca postnatal. Por otra parte, se ha demostrado que el ErbB2 tiene un papel crítico en la integridad cardíaca (12). En un modelo de ratón, la supresión de la línea germinal de ErbB2, ErbB4 o neurorregulina 1 resultó letal a la mitad de la gestación por malformación ventricular y el consiguiente fallo ventricular. Los ratones con delección específica cardíaca de ErbB2 son viables, pero desarrollaron una cardiomiopatía dilatada, la supervivencia se vio disminuida después del estrés sufrido por la sobrecarga de presión y presentaban mayor susceptibilidad a la cardiomiopatía inducida por antraciclina (12).

Además, la reacción inmune contribuye a la disfunción cardíaca mediada por trastuzumab ya que éste facilita la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (24). En contraste con la cardiotoxicidad producida por antraciclinas, que tiende a ser dosis dependiente e irreversible, la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab es de tipo II, generalmente no es dosis dependiente, no se asocia a cambios estructurales en la biopsia del tejido y suele ser reversible (12). En el ensayo Herceptin-Adjuvant (HERA) que evaluaba la eficacia de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her-2 precoz, se determinó que tras la retirada de trastuzumab había una recuperación de la FEVI disminuida en el 69% de los pacientes con disfunción cardíaca significativa y confirmada. Las biopsias miocárdicas revelaron que, a diferencia de las antraciclinas, no se apreciaban cambios ultraestructurales después de la administración con

trastuzumab (24). En un metaanálisis se compararon 5 estudios diferentes que incluían pacientes en tratamiento con trastuzumab en los que se observó que existía una correlación significativa entre el fármaco y el aumento del riesgo de sufrir cardiotoxicidad (36). Los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad generalmente mejoran una vez que se interrumpe el tratamiento con trastuzumab, siendo el tiempo medio para la recuperación de 1,5 meses tras la interrupción del fármaco. Los pacientes pueden ser tratados de nuevo con trastuzumab mientras continúa la terapia para IC con una baja incidencia de disfunción ventricular (9). Otro reciente metaanálisis ha demostrado que la administración de trastuzumab junto con la quimioterapia incrementa el riesgo de IC y disfunción ventricular 3,7 y 2,2 veces más respectivamente. No obstante, también se ha corroborado que su administración reduce el riesgo de muerte y recurrencia de la enfermedad oncológica entre 30-34% y 36-50% respectivamente (37).

Otro fármaco dentro de este grupo que cabe destacar es rituximab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el antígeno de membrana CD20, que se utiliza en distintos tipos de linfoma incluido el LNH. Provoca una selectiva y transitoria depleción de todas las subpoblaciones de células B CD20 positivas (38). La mayoría de los efectos secundarios están relacionados con la infusión y se producen dentro de las primeras horas, especialmente durante la primera infusión. Produce reacciones menos graves, como hipotensión, angioedema, hipoxia, o broncoespasmo que pueden verse en hasta un 10% de los casos. Para evitar estos efectos se suele administrar con fluidos intravenosos, vasopresores, broncodilatadores, difenhidramina y acetaminofeno que suelen ser eficaces (38). En un estudio con 399 pacientes de edad avanzada con linfoma difuso de células B grandes tratados con el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona) y R-CHOP (junto con rituximab), aproximadamente el 8% de los pacientes de cada grupo desarrolló eventos cardíacos adversos. El desarrollo de arritmias supraventriculares y taquicardia fueron mayores en el grupo R-CHOP (39). Otros eventos cardíacos tales como el taponamiento cardíaco, el desarrollo de hipertensión severa y el IAM también han sido descritos, pero de forma muy ocasional. Igualmente se ha informado algún caso de IC fatal después de usar rituximab (ya sea en monoterapia o como

combinación) siendo independiente de la existencia de enfermedad cardíaca previa (40).

2.1.3 Agentes alquilantes

Este tipo de fármacos antineoplásicos fueron los primeros utilizados en el tratamiento de la leucemia (38). Uno de los más comúnmente utilizados es la ciclofosfamida que se ha utilizado en combinación con otros fármacos para el tratamiento de tumores sólidos y linfomas (24). Aunque es relativamente bien tolerado con dosis bajas, regímenes a dosis altas se han asociado con una variedad de efectos adversos, aunque generalmente no es causa de cardiotoxicidad relevante (38). La cardiotoxicidad fue inicialmente descrita en pacientes con trasplante de médula ósea. Los síntomas pueden incluir arritmias y trastornos de la conducción, IC fulminante aguda y miopericarditis hemorrágica que provocan derrames pericárdicos y taponamiento cardíaco (9).

La cardiotoxicidad que produce está relacionada con la dosis; con dosis superiores a 150 mg/kg la incidencia de disfunción ventricular es del 7-28%, y puede aparecer entre el primer y décimo día tras la administración de la primera dosis (Tabla 2) (9). En estudios con necropsias se han observado modificaciones estructurales que incluyen aumento del espesor de la pared ventricular izquierda (debido al edema intersticial) con necrosis miocárdica hemorrágica que puede reducir la distensibilidad ventricular izquierda, provocar una disfunción ventricular y presentarse como una miocardiopatía restrictiva (41). Dosis altas de ifosfamida se asocian con depresión miocárdica grave, por lo general, reversible y arritmias malignas (9).

El mecanismo de la lesión se cree que está relacionado con el daño de las células endoteliales y miocitos mediada por la presencia de metabolitos tóxicos y por tanto se produce una lesión cardíaca oxidativa directa. No obstante, cada vez hay mayor evidencia de que las citoquinas inflamatorias juegan un papel importante en la patogénesis de la IC por inhibición de la contractilidad cardíaca, promueven la hipertrofia miocárdica e inducen la apoptosis de los cardiomiocitos (42). Los efectos tóxicos agudos pueden durar hasta 6 días, y por

lo general no se observan efectos a largo plazo en los pacientes que sobreviven (38). A diferencia de las antraciclinas, la toxicidad asociada a la ciclofosfamida parece estar relacionada con dosis única y no con la dosis acumulada. Además, los pacientes que han recibido previamente antraciclinas o se sometieron a radiación torácica son más propensos a sufrir de cardiotoxicidad inducida por ciclofosfamida (24,38).

2.1.4 Agentes antimicrotúbulo

Pertenecen a este grupo los taxanos que tienen efecto anticancerígeno al unirse de forma reversible a los microtúbulos de las células cancerosas, promoviendo la polimerización de la tubulina, lo que lleva a la formación anormal de microtúbulos y por tanto a una división celular aberrante (8,24). Los microtúbulos se forman por polimerización de la tubulina. También se ha descrito como posible mecanismo fisiopatológico la liberación masiva de histamina (8). Este grupo de fármacos se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, ovario, sarcoma de Kaposi, cáncer de cabeza y cuello y en el adenocarcinoma de origen desconocido (43).

Los principales agentes antimicrotúbulo son paclitaxel y docetaxel. Aunque la mayoría de los casos de cardiotoxicidad inducida por paclitaxel están representados por bradicardia sinusal subclínica (aproximadamente el 30%), al tener un efecto cronotrópico directo en el sistema de Purkinje, este puede inducir bloqueo cardíaco con síncope, arritmias supraventriculares o ventriculares e isquemia miocárdica a través de mecanismos aún desconocidos (43). También se han descrito fenómenos de trombosis asociados a paclitaxel (38,43). Las arritmias pueden ser agudas, durante la infusión, o bien subagudas hasta 14 días postratamiento y generalmente ocurren después de dos o tres ciclos (43). La cardiotoxicidad inducida por paclitaxel no está relacionada con la dosis y en general no requiere monitorización cardiológica estrecha (9). Por otra parte, los taxanos potencian la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas mediante el aumento de los niveles plasmáticos de doxorubicina al disminuir su eliminación, y mediante la formación de metabolitos tóxicos para los cardiomiocitos como el

doxorubicinol-alcohol (8,24). La incidencia de cardiotoxicidad tras tratamiento con docetaxel varía entre 2,3% y 8% (Tabla 2) (9,19).

2.1.5 Inhibidores de la tirosín quinasa

Las proteínas tirosina quinasas (TKs) son enzimas que catalizan la transferencia de fosfato desde la adenosina trifosfato (ATP) a los residuos de tirosina de los polipéptidos, sustratos clave dentro de la célula. Hay dos grupos de tirosina quinasas: los receptores de la proteína transmembrana (proteína receptora quinasas o RTK) y los transductores de señales intracelulares (tirosina quinasas no receptoras). Cuando estas proteínas mutan o se sobreexpresan, su activación puede conducir a una mayor proliferación de la célula, angiogénesis e inhibición de la apoptosis confiriendo el fenotipo maligno a la célula. Los inhibidores de tirosín quinasas (TKIs) son pequeñas moléculas que interfieren con la actividad de la quinasa y pueden inhibir directamente la actividad catalítica de la quinasa interfiriendo con la unión del ATP o sustratos o bien pueden bloquear su dimerización. Estos agentes se dividen en dos tipos generales: los anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el receptor de la tirosina quinasas o sus ligandos, y los inhibidores de molécula pequeña de tirosina quinasa (44). Ninguno de los TKIs de molécula pequeña son verdaderamente selectivos, y algunos como sunitinib parecen ser bastante no selectivos (44). Por ello los efectos secundarios son resultado de la inhibición de las TKIs en las células no cancerosas. Aunque los efectos cardiotóxicos son poco habituales, resultan de mayor severidad y difíciles de diagnosticar en estadios tempranos. Estos van desde alteraciones cardíacas asintomáticas como prolongación del intervalo QT y reducción de la FEVI, a otros sintomáticos como IC, SCA e IAM. La hipertensión y muerte súbita también se han asociado con el tratamiento con estos agentes (45). Sin embargo, se ha observado que la cardiotoxicidad parece ser infrecuente con ciertos TKIs como aquellos cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (44).

Lapatinib es un inhibidor dual de la tirosina quinasa que inhibe tanto las proteínas del factor de crecimiento epidérmico y Her-2. Está aprobado en combinación con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama con

ErbB2/Her-2 sobreexpresado en pacientes que han recibido tratamiento previo, incluido una antraciclina, un taxano y trastuzumab. Puede provocar prolongación del intervalo QT, disfunción ventricular izquierda en el 1,4% de los casos e IC en el 0,2% (43,44).

Imatinib es un inhibidor ATP-competitivo de la tirosina quinasa abelson desarrollado para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal y la leucemia mieloide crónica filadelfia positivo. La incidencia estimada de IC o de disfunción ventricular izquierda durante el tratamiento es del 0,5% al 1,1%. La IC ocurre generalmente en pacientes de edad avanzada con problemas cardíacos preexistentes o con otras comorbilidades asociadas (12,43). La cardiotoxicidad se asocia principalmente a la disfunción mitocondrial con pérdida de potencial de membrana, la liberación de citocromo c y una significativa disminución de la concentración de ATP. El mecanismo parece relacionado con la inducción por estrés del retículo endoplásmico observado en los corazones de ratones tratados con imatinib. Esto se asoció con la muerte celular por apoptosis y necrosis relacionado con la vacuolización citosólica, pérdida de integridad de la membrana celular y la mínima activación de la caspasa 3 (44).

El uso TKIs multidiana como sorafenib y sunitinib es probable que aumente en los próximos años debido a los beneficios prometedores en varios tipos de cáncer, la posibilidad de administración oral y fácil manejo de los eventos adversos. Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios cardíacos parece ser más alta con una disminución de la FEVI del 5% de media para sorafenib y 14% para sunitinib. Varias líneas de evidencia hacen responsable de la disminución de la FEVI a la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (transductor de señal (JAK) -stat c-Kit y janus quinasa y activador de la transcripción) (12).

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) cumple una función esencial en el crecimiento tumoral y la angiogénesis y es el blanco sobre el cual actúan muchos de estos fármacos. Estos provocan determinados efectos colaterales, algunos graves con compromiso vital como la IC, trombosis arterial, hipertensión y disfunción renal. La hipertensión se asocia frecuentemente con

los agentes inhibidores del VEGF, tanto los que bloquean la adhesión del VEGF al receptor (bevacizumab) como los que inhiben la tirosina quinasa asociada con el VEGFr (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y vandetanib). Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipertensión se produce cuando la inhibición del VEGF provoca la reducción de la producción de óxido nítrico y de prostaglandinas en las células endoteliales vasculares, inhibiendo los mecanismos de vasodilatación y aumentando la resistencia vascular periférica, lo que lleva al aumento de la presión arterial (8). También se podría asociar con la disminución del filtrado glomerular y aumento de la retención hídrica y salina (46).

Sunitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa del VEGFr y de otros receptores (PDGFr, KIT, FLT-3, CSF-1R y RET). Se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico, tumor de estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos avanzados. Entre otras toxicidades cardíacas destaca la IC (8-12,5%) y la disfunción ventricular izquierda (la FEVI disminuye 1,5-2% con cada ciclo), probablemente relacionada con la hipertensión arterial, requiriendo evaluación específica al inicio y durante el tratamiento. Además, produce prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis, con riesgo de arritmias ventriculares y *torsades de Pointes* (> 1% de los casos) (12,47).

Sorafenib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa proangiogénicas VEGFr y PDGFr, tumorogénicas FLT-3, KIT y RET y las quinasas relacionadas con la vía de la proteinquinasa RAF. La cardiotoxicidad por sorafenib se ha relacionado con la disfunción mitocondrial que produce. Se ha aprobado para el tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y carcinoma renal avanzado. Entre el 17% y el 24% de los pacientes presentan hipertensión arterial que puede ser grave en el 1% de los casos. Se han comunicado también pacientes con eventos tromboembólicos (> 2%) y con IAM. También se ha documentado una incidencia de IC del 4% en los pacientes bajo tratamiento con dasatinib (12).

2.2 Definición de cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos

El Instituto Nacional del Cáncer define la cardiotoxicidad en términos muy generales como "toxicidad que afecta al corazón". El término cardiotoxicidad

en general se refiere a cualquier efecto secundario cardiovascular que ocurre en pacientes con terapia del cáncer (IC, cardiomiopatía, arritmias, isquemia, enfermedad valvular, enfermedad pericárdica, enfermedad vascular periférica, hipertensión o trombosis) (18). Sin embargo, a pesar del amplio conocimiento sobre el daño que diferentes agentes quimioterápicos provocan sobre el sistema cardiovascular, y a que se están realizando numerosos estudios clínicos para determinar los efectos secundarios a largo plazo de la terapia contra el cáncer, incluyendo los eventos cardiovasculares, sigue existiendo un gran desconocimiento sobre la cardiotoxicidad y cómo afectan estos tratamientos al sistema cardiovascular (6). Existen múltiples definiciones de cardiotoxicidad. La disfunción/lesión miocárdica está definida por la presencia de valores anormales de parámetros de la función del VI o síntomas clínicos de IC. La detección precoz de cardiotoxicidad se ha basado predominantemente en el uso de técnicas de imagen cardíacas seriadas (siendo de elección la ecocardiografía) para identificar una reducción de la FEVI sin signos o síntomas de IC (7). La FEVI, aunque es un buen predictor de eventos cardíacos, presenta una baja sensibilidad para la detección de pequeños cambios en el VI (10).

La definición de cardiotoxicidad sigue siendo objeto de debate como demuestra la revisión de los criterios a lo largo del tiempo. La más ampliamente utilizada y aceptada en la actualidad incluye: 1) una reducción de la FEVI > 5% hasta llegar a un valor <55% junto con síntomas de IC o una reducción asintomática de la FEVI > 10% hasta llegar a un valor de <55% (6,7,48). Pero recientemente el comité de expertos de imágenes multimodales de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Sociedad Europea de Imagen, tras evaluar a pacientes adultos durante y después de recibir la terapia contra el cáncer, propuso una revisión de los criterios y consideraron cardiotoxicidad cuando existe una reducción de la FEVI >10% hasta llegar a un valor <53% (valor de referencia para ecocardiografía 2D) que debe ser confirmada repitiendo la prueba de imagen (10). Un valor de la FEVI entre 73-53% se debe considerar como normal utilizando la técnica simpson biplano. Esta disminución debe ser confirmada por técnicas de imágenes cardíacas seriadas y se debe repetir de 2 a 3 semanas después del estudio diagnóstico para evidenciar una disminución inicial de la FEVI.

La disminución de la FEVI puede ser categorizada como sintomática o asintomática, o también en función de su reversibilidad (10):

- Reversible: a menos de 5 % de la basal.
- Parcialmente reversible: mejora ≥ 10 % desde el punto más bajo, pero $> 5\%$ por debajo de la basal.
- Irreversible: mejora $<10\%$ desde el punto más bajo y $> 5\%$ por debajo de la basal.
- Indeterminado: no es posible reevaluar al paciente.

Esta definición no incluye el daño cardiovascular subclínico que puede producirse en los estadios tempranos en respuesta a algunos agentes quimioterápicos (6).

El uso de la FEVI para el diagnóstico de cardiotoxicidad tiene limitaciones debido a la variabilidad relacionada con la técnica que puede ser superior a los umbrales utilizados para definir la cardiotoxicidad. Por ello existe un creciente interés en la búsqueda de otros parámetros que puedan predecir el desarrollo de la disfunción cardíaca. Existe una tendencia creciente que apoya el uso de parámetros de deformación miocárdica (strain) para detectar de una forma precoz el daño miocárdico y así poder pronosticar la disfunción ventricular en pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer (7).

El strain se puede medir en diferentes direcciones, longitudinal, radial y circunferencial. La cardiotoxicidad valorada por el SLG como parámetro que da información acerca del grado de deformación miocárdica, aunque no está del todo claro, se puede definir según la experiencia en la práctica clínica como una reducción del 10% de SLG hasta llegar a un valor $< -18\%$ (49). El intervalo de normalidad para el SLG en un reciente metaanálisis es de $-20,4$ a $-18,9\%$ (intervalo de confianza (IC) del 95% con una media de $-19,7\%$). Este dato respalda el uso de un punto de corte de normalidad superior a $-19,7\%$ (7). A pesar de esta definición, en los diferentes ensayos clínicos existe una heterogeneidad significativa en los criterios utilizados para definir la cardiotoxicidad lo que lleva a una variabilidad significativa en la incidencia de la

disfunción cardíaca asociada a quimioterapia (Tabla 2) (18). La *European Society of Cardiology* ha establecido que una reducción porcentual relativa de SLG superior al 15% desde el inicio se considera anormal y sería un marcador de disfunción subclínica temprana del VI (13). Recientemente el grupo de cardi-oncología de la Sociedad Coreana de Ecocardiografía realizó una revisión en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con trastuzumab donde se establecía que una reducción relativa entre 2-15% respecto al SLG basal se asociaba a un incremento de la tasa de cardiotoxicidad y en caso de que fuera > 15% se sugiere como diagnóstico de disfunción ventricular (46).

2.3 Radioterapia

La radioterapia se utiliza en general como un tratamiento adyuvante eficaz y ha conducido a una mejora significativa de la supervivencia para los pacientes con cáncer de mama en estadio precoz después de una cirugía de mama conservadora o radical, EH, y en un grado menor en cáncer de pulmón y algunas otras enfermedades malignas que implican la región torácica (esófago). También se encuentra asociada con una variedad de complicaciones cardiovasculares que incluyen la participación del pericardio, miocardio, válvulas, arterias coronarias, y el sistema de conducción, dependiendo del tipo y la cantidad de radiación (50,51,52). La RT se utiliza en el tratamiento de más del 50% de los pacientes con cáncer (53). La enfermedad cardíaca derivada de la exposición a la radiación puede no manifestarse hasta años después del tratamiento, siendo la incidencia de cardiotoxicidad del 10-30% a los 5 -10 años post tratamiento (50).

Las técnicas de RT torácica para el tratamiento del cáncer han incluido históricamente dosis relativamente altas que abarcaban un gran volumen del corazón (51). Las complicaciones cardíacas se describieron por primera vez en los años 60. En comparación con los regímenes contemporáneos, en los regímenes tradicionales la dosis total administrada era superior y el campo de exposición eran relativamente amplio, con enfoques mediastínicos anteriores. Hoy en día se evita la toxicidad esofágica y de la médula espinal. Las recientes modificaciones en la dosis y forma de administración han reducido la incidencia

de complicaciones cardíacas, pero los riesgos exactos de los tratamientos contemporáneos siguen siendo desconocidos, dada en gran medida la manifestación retardada de las enfermedades inducidas por la radiación (al menos 10 años) (32).

Los avances en la tecnología de la planificación de RT en dimensiones, la terapia de imagen guiada, *gating* respiratorio y la intensidad modulada de RT se ha traducido en una reducción significativa de la dosis de radiación suministrada al corazón, así como en la posibilidad de administrar la radiación con más precisión en la localización del tumor salvando los tejidos adyacentes sanos (51). No obstante, se ha visto que existe una relación dosis dependiente entre el grado de lesión cardíaca y la radiación que recibe. Por ello otra de las estrategias que se han empleado es la de fraccionar las dosis ya que se ha visto que resultan menos perjudiciales para las células circundantes dosis fraccionadas que una sola fracción de la dosis total equivalente, al permitir a las células sanas reparar el ADN dañado (52,53). La RT utiliza rayos X, gamma y partículas cargadas que provocan la fragmentación de la doble cadena de ADN de las células cancerígenas desencadenando la apoptosis o impidiendo la división celular.

La RT puede ser utilizada en monoterapia o como terapia adyuvante, y es pauta ya sea con intención curativa o paliativa. Esta se mide en unidades Gray (Gy) (53). La dosis acumulada total de la RT va en función del número de tratamientos y la dosis de irradiación (54). La alta tasa de curación de la EH y cáncer de mama asociados al tratamiento con RT torácica habitualmente, proporciona datos sobre los riesgos a largo plazo de la morbilidad y la mortalidad cardíacas (55). La toxicidad cardíaca es superior en pacientes con cáncer de mama del lado izquierdo que reciben RT en comparación con el cáncer en el lado derecho debido a que la dosis total que recibe el corazón es más alta. Las estrategias para minimizar la dosis de radiación recibida por el corazón para el tratamiento de cáncer de mama incluyen el uso de la tomografía computarizada para excluir del campo el corazón y la cadena ganglionar mamaria interna (52). El estudio de Tukenova y colaboradores observó que de 2.870 supervivientes de cáncer con edad menor a 15 años en el momento de inclusión que recibieron RT, el riesgo relativo de muerte fue proporcional a la dosis de radiación recibida

(riesgo relativo: 2,5 para 1-4,9 Gy y 25,1 para >15 Gy). El riesgo de muerte por enfermedad cardíaca fue significativamente superior en aquellos que recibieron una dosis media de radiación superior a 5 Gy con o sin quimioterapia (riesgo relativo de 12,5 y 25,1 para 5-14,9 Gy y > 15 Gy respectivamente) y con la exposición acumulativa a las antraciclinas que superó una dosis acumulada de 360 mg/m². Se identificó que existía una relación dosis respuesta, en la que el exceso de riesgo relativo de mortalidad cardíaca fue lineal con la dosis media recibida por el corazón (exceso de riesgo relativo en 1 Gy, 60%) (25).

La radiación puede dañar todas las células, tanto las células cancerosas como las células sanas, y afecta tanto al corazón como a los vasos sanguíneos de todos los tamaños. Los efectos sobre el corazón se resumen en la tabla 3 (50). La lesión vascular producida por la RT puede estar silente, y aproximadamente el 50% de los pacientes asintomáticos desarrollan nuevos defectos de perfusión miocárdica (38).

La clínica que presentan la mayoría de estos pacientes son disnea, angina o IC y se ha descrito algún caso de muerte súbita. Esta puede ser resultado de la hiperplasia difusa de la íntima de las arterias coronarias o por la estenosis que se genera (38). El tratamiento con radiación causa daño directo en los vasos sanguíneos por la generación de especies reactivas de oxígeno que se intercalan entre las cadenas de ADN que conducen a una respuesta inflamatoria. El mismo proceso se produce en los vasos coronarios. La RT provoca un incremento de la permeabilidad de la pared capilar, extravasación de fluido y, dilatación de los vasos que conduce a un eritema característico. La disfunción endotelial se cree que es un factor que favorece el desarrollo de secuelas cardíacas y es más probable que sea consecuencia de la combinación del deterioro de la función endotelial, la estimulación de factores de crecimiento y la fibrosis eventual. Las células inflamatorias infiltran los vasos lo que altera las propiedades de filtración del endotelio, y debido al depósito de colágeno y la fibrosis de la base de la membrana, la pared capilar aumenta su grosor. También se producen aumentos en los niveles de factor de crecimiento B y fibroblastos, provocando un incremento de su actividad y proliferación (52). Existe por otra parte un depósito del factor Von Willebrand que puede causar una oclusión de los capilares

miocárdicos que conducen a la fibrosis miocárdica. También invade la capa subendocárdica, dando lugar a isquemia miocárdica, y el intersticio, donde se adhiere a la matriz extracelular, que posiblemente lleve a la proliferación fibromuscular, la migración y la fibrosis miocárdica (52).

AGUDO	LARGO PLAZO
<p><i>Pericarditis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pericarditis exudativa aguda rara y ocurre durante la RT como reacción necrosis/inflamación del tumor localizado cerca del corazón - Pericarditis aguda retardada ocurre pocas semanas después de RT y puede manifestarse como derrame pericárdico asintomático o sintomático. El taponamiento cardíaco es raro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pericarditis crónica aparece varias semanas a años después de la RT. En este tipo se puede observar engrosamiento fibroso extenso, adherencias, constricción crónica, y derrame pericárdico crónico - Incidencia del 20% dentro de los 2 años siguientes a la irradiación. - Pericarditis constrictiva se pueden observar en 4-20% de los pacientes y parece ser dependiente de la dosis y en relación con la presencia de derrame pericárdico en la fase aguda tardía
<p><i>Cardiomiopatía</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Miocarditis aguda con repolarización anormal transitoria y moderada disfunción miocárdica 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis miocárdica difusa con disfunción sistólica y diastólica relevante, trastorno de la conducción y disfunción autonómica - La miocardiopatía restrictiva representa una etapa avanzada de daño miocárdico debido a la fibrosis con disfunción diastólica severa y signos y síntomas de IC
<p><i>Valvulopatía</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos aparentes inmediatos 	<ul style="list-style-type: none"> - Engrosamiento, fibrosis, acortamiento, y calcificación predominante en las válvulas del lado izquierdo. - Regurgitación de la válvula más común que la estenosis - Lesiones estenóticas implican más a la válvula aórtica - Incidencia de la enfermedad valvular clínicamente significativa: 1% en 10 años; 5% a los 15 años; 6% a los 20 años después de la radiación - Incidencia aumenta significativamente después de la enfermedad de la válvula >20 años después de la irradiación
<p><i>Enfermedad arterias coronarias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos aparentes inmediatos. Defectos en la perfusión se pueden ver 47% a los 6 meses de recibir RT acompañados de anormalidades de la movilidad de la pared y dolor torácico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparece antes en jóvenes - Presencia de factores de riesgo cardiovascular potencian el desarrollo de la enfermedad - Latente al menos hasta 10 años después de la exposición. Pacientes <50 años tienden a desarrollarla en la primera década tras el tratamiento, mientras que pacientes >50 años tienen periodos latencia mayores
<p><i>Otras enfermedades vasculares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin efectos aparentes inmediatos 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificación de la aorta ascendente y cayado de la aorta - Lesiones de cualquier vaso que reciba RT

Tabla 3. Efecto de la radioterapia en el corazón

El manejo de la enfermedad de las arterias coronarias inducida por la RT es similar a la enfermedad aterosclerótica. En contraste con la enfermedad de las arterias coronarias común, la arteria del tronco coronario izquierdo es la más comúnmente afectada en pacientes sometidos a la radiación (56). Después de esta, debido al aumento de la permeabilidad capilar se produce una activación de las enzimas lisosomales dentro de la íntima y media que favorece la formación de placas de ateroma. Estas placas son comúnmente inflamatorias, infiltradas por macrófagos y neutrófilos con ocasionales zonas hemorrágicas que son vulnerables a la trombosis (52). Esto provoca una hipoperfusión progresiva con trombosis microvascular e isquemia, y una eventual y pequeña oclusión de los vasos y muerte celular. Las señas de identidad fisiopatológicas incluyen la fibrosis difusa del intersticio del miocardio y el estrechamiento del lumen arterial (51). Se ha empleado la cirugía de revascularización que puede ser más difícil en pacientes con aterosclerosis inducida por la radiación debido a la fibrosis mediastínica, que está asociada con una alta incidencia de complicaciones (38). La RT también produce con más frecuencia un engrosamiento fibroso pericárdico y afectación del ventrículo derecho posiblemente debido a la posición anterior en el tórax.

La RT torácica también puede afectar a otros componentes estructurales del corazón, incluyendo el pericardio, el miocardio, válvulas cardíacas, y el sistema de conducción. Una manifestación típica del efecto cardiotóxico derivado de la radiación es la pericarditis aguda cuyo intervalo de aparición varía de 2 a 145 meses, mientras que la enfermedad pericárdica crónica, la enfermedad valvular cardíaca, cardiomiopatía sistólica y diastólica y los trastornos de la conducción (bloqueo cardíaco completo, síndrome del seno enfermo, prolongación del intervalo QT) podrían manifestarse años o incluso décadas después de la exposición al tratamiento (38).

La incidencia de disfunción valvular se ha visto que aparece en la segunda década después de recibir radiación mediastínica en los pacientes con EH, siendo la incidencia del 6-15% con moderada a severa regurgitación aórtica o mitral y solo algunos pacientes presentan estenosis aórtica (57). La afectación

valvular se produce debido a que la radiación conlleva un engrosamiento fibroso, retracción valvular y posterior calcificación (51). Las células intersticiales de la válvula aórtica se convierten en células con actividad osteoblástica con aumento de la expresión de la fosfatasa alcalina, proteína morfogenética ósea 2 y osteopontina (52). Las válvulas del corazón izquierdo se encuentran más afectadas que las del derecho, y sólo en una minoría de los pacientes con valvulopatía inducida por la radiación presenta disfunción moderada o severa (38). Whetal y colaboradores observaron que en los pacientes con diagnóstico de EH al cabo de 10 años del tratamiento, el 31% desarrollaron regurgitación valvular moderada (57). Un estudio austriaco-germano en el que incluyeron 1.132 niños con tratamiento para LNH que incluye RT y con un seguimiento medio a largo plazo de 15,1 años evidenció que un 4,4% de ellos presentaban enfermedad cardíaca y en dos tercios de los mismos el daño se produjo a nivel valvular (55).

La combinación de FRCV tradicionales como dislipemia, obesidad, la inactividad, diabetes, hipertensión y abuso de algunas sustancias (como el tabaco y el alcohol) junto con el cáncer, y la administración de dosis superiores a 30 Gy, la radiación de gran volumen cardíaco, dosis por fracción > 2 Gy, la edad y el tiempo transcurrido desde la exposición contribuyen al desarrollo de ECV asociada a RT (32,54,56). El número de pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca inducida por RT es probable que aumente hasta el 40% una vez han transcurrido 10 años desde que se ha finalizado el tratamiento (54).

2.4 Técnicas de imagen para la valoración de la función cardíaca

La función cardíaca se debe monitorizar durante el tratamiento quimioterápico potencialmente cardiotóxico para identificar pacientes que son susceptibles tan pronto como sea posible y prevenir así la morbilidad y la mortalidad asociadas. Dado que la forma de presentación más relevante clínicamente es la disfunción ventricular izquierda los métodos disponibles se basan principalmente en la medición de la FEVI (54). Se recomienda realizar evaluaciones de la FEVI de forma seriada para ciertos agentes cardiotóxicos,

tales como antraciclinas y trastuzumab, y también se puede realizar, según sea necesario si se presentan signos o síntomas de IC (18).

La ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA) junto con la ecocardiografía son los métodos más aceptados para la medición de la FEVI que aporta una evaluación de la función cardíaca sistólica. Sin embargo, la FEVI puede subestimar el daño cardíaco real debido a la reserva del miocardio que compensa el daño y permite un adecuado trabajo ventricular incluso cuando existe una disfunción de los miocitos. Con una disfunción ventricular izquierda, el deterioro la función cardíaca diastólica puede estar presente en ausencia de deterioro sistólico y la disfunción diastólica subclínica precede a una caída en la función sistólica en muchos pacientes (54). Un valor de la FEVI dentro de la normalidad puede enmascarar el daño cardíaco real y por ello se están investigando otros parámetros como el SLG para monitorizar y predecir el daño miocárdico.

El objetivo principal es la identificación precoz de pacientes con riesgo de cardiotoxicidad, con la finalidad de monitorizar la progresión del daño cardíaco y planificar estrategias antineoplásicas personalizadas. Una de las formas de presentación clínicamente relevantes es la disfunción del VI, para ello las herramientas de diagnóstico cardíaco son las pruebas de imagen (9).

2.4.1 Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)

La angiografía con radionúclidos multigated es una técnica no invasiva que se fundamenta en la detección del volumen de sangre que hay en el corazón en cada momento utilizando una gamma cámara mediante el marcaje de los eritrocitos con Tecnecio 99 (58). Presenta pocas limitaciones técnicas ya que tanto el marcado de los glóbulos rojos y la imagen planar se puede hacer en todos los pacientes sin limitaciones debido a la obesidad, mala ventana acústica, o la presencia de dispositivos cardíacos como marcapasos o desfibriladores (10).

La MUGA ha sido uno de los métodos más ampliamente utilizados para la medición de la FEVI junto con la ecocardiografía. Las principales ventajas que ofrece son una mayor especificidad, reproducibilidad y baja variabilidad intraindividual e interobservador con respecto a la ecocardiografía (9). Esto hace que las mediciones resulten reproducibles, lo que es crucial para la evaluación seriada y la detección del deterioro de forma precoz (10). Además, la evaluación cardíaca que ofrece es independiente de la forma geométrica ventricular. Sin embargo, su uso queda limitado debido al alto coste y la exposición del paciente a la radiación (9). No proporciona información completa acerca de la función del ventrículo derecho, el tamaño de la aurícula izquierda y derecha, o la presencia o ausencia de enfermedad valvular o pericárdica, y se puede utilizar como un complemento a la ecocardiografía (10).

Fue usada por primera vez a finales de 1970 para identificar a los pacientes con descenso de la FEVI antes del desarrollo de síntomas clínicos de IC que habían recibido antraciclinas. Al interrumpir el tratamiento con antraciclinas en los pacientes con una disminución asintomática de la FEVI, no se produjo mayor deterioro en la función, e incluso en algunos pacientes, la FEVI se recuperó, especialmente cuando se utilizaron de manera intensiva fármacos para el tratamiento de la IC (10). En base a estos resultados, se realizaron las siguientes recomendaciones para el uso de MUGA en la monitorización de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas:

1. Si FEVI >50% al inicio del estudio
 - a. Medición tras dosis acumulada de 250 a 300 mg/m²
 - b. Medición tras dosis acumulada de 450 mg/m²
 - c. Medición antes de cada dosis por encima de 450 mg/m²
 - d. Suspender el tratamiento si la FEVI disminuye en un 10% de la basal y FEVI ≤ 50%
2. Si FEVI <50% al inicio del estudio
 - a. No debe tratarse si la FEVI <30%
 - b. Mediciones seriadas antes de cada dosis

- c. Suspender el tratamiento si la FEVI disminuye en $\geq 10\%$ del valor basal o $FEVI \leq 30\%$

Por lo tanto, el seguimiento por MUGA para detectar una disminución asintomática de la FEVI era preferible a la espera, en relación con el desarrollo de los síntomas de la IC, momento en el cual la cardiotoxicidad inducida por tratamiento antineoplásico podría ser irreversible. Se recomendaba pues el uso de imágenes seriadas de MUGA para permitir un uso seguro de las antraciclinas aun cuando la FEVI basal fuera anormal (10).

2.4.2 Ecocardiografía

Hoy en día la ecocardiografía es el método de elección en la evaluación de la función cardíaca de los pacientes antes, durante y después de la terapia del cáncer, debido a su amplia disponibilidad, versatilidad, falta de exposición a la radiación, fácilmente repetible y seguridad en pacientes con enfermedad concomitante como la insuficiencia renal. Además de la evaluación del ventrículo izquierdo y derecho, la función sistólica y diastólica en reposo y durante estrés, la ecocardiografía también permite una evaluación completa de otras estructuras como las válvulas cardíacas, aorta, y el pericardio. El cálculo preciso de la FEVI se debe hacer con el mejor método disponible en el laboratorio de ecocardiografía (idealmente eco-3D). Al usar 2D, el método de elección debería ser la técnica de Simpson biplano modificado, aunque a menudo no es capaz de detectar pequeños cambios en la contractilidad del VI (10,13).

La principal limitación de la ecocardiografía 2D es su moderada reproducibilidad dependiente del observador. Idealmente se recomienda realizar el seguimiento del paciente por la misma persona y el mismo equipo para reducir la variabilidad (13).

La FEVI debe combinarse con el cálculo del índice de motilidad (10). Un estudio reciente comparó diferentes técnicas ecocardiográficas (2D, Simpson biplano y 3D con y sin contraste) para la evaluación en serie de la FEVI en pacientes con tratamiento quimioterápico y función de VI estable realizando un

seguimiento de 1 año. De los 56 pacientes estudiados la técnica 3D sin contraste fue la que menor variabilidad temporal mostró y obtuvo una mayor reproducibilidad (5,6%) (10,59).

La disminución de la FEVI a menudo es detectada una vez se ha producido el deterioro funcional, con lo que no es posible identificar la disfunción miocárdica subclínica de una forma precoz. La detección temprana del deterioro diastólico ventricular izquierdo, que puede ocurrir antes de que la FEVI disminuya, puede ser crucial en la identificación de pacientes que pueden desarrollar disfunción sistólica del VI e IC manifiesta. Marchandise y colaboradores demostraron que los parámetros ecocardiográficos doppler de la función diastólica variaron de forma significativa y proporcional tras el tratamiento con doxorubicina sin que existieran cambios significativos en las dimensiones del VI y fracción de acortamiento (60). Stoddard y colaboradores demostraron que, la disfunción sistólica inducida por doxorubicina se predice mediante la prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica. Un aumento superior al 37% de este parámetro presentó una sensibilidad y especificidad del 78% y 88% respectivamente para predecir el desarrollo final de la disfunción sistólica (61).

2.4.2.1 Strain longitudinal global (SLG)

Una herramienta de más reciente aparición es la medida de deformación miocárdica (deformación global y regional cardiaca) expresada como el porcentaje de cambio de la dimensión original, así como el cambio por unidad de tiempo (9). Medidas ecocardiográficas del strain ventricular izquierdo se han convertido en un método robusto para medir deformación miocárdica. El strain es un índice sin dimensión que refleja la deformación total del ventrículo miocárdico durante un ciclo cardíaco como un porcentaje de su longitud inicial (informado como porcentaje) (7).

Para determinar la deformación miocárdica sistólica (strain bidimensional) se utiliza la técnica de *Speckle Tracking* en eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares (strain radial, promedio de 6 segmentos) y mediante las vistas de 4 y 2 cámaras apicales (strain longitudinal). El strain longitudinal, mide

la deformación en el sentido base-ápex de la cavidad, es decir, el acortamiento de la cámara. Como la longitud final de la cavidad (sistólica) es menor que la longitud inicial (diastólica), el porcentaje de la deformación es negativo (62).

La disminución de la función sistólica miocárdica inducida por antraciclinas parece ser extremadamente rápida, 2 horas después de la primera dosis de antraciclinas. El SLG es el parámetro óptimo de deformación para la detección temprana de disfunción ventricular izquierda subclínica (10).

En varios estudios se observó que, en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab, la medida de strain fue capaz de identificar reducciones en la función VI de una forma precoz con respecto a las medidas convencionales (9). Más recientemente, Ho y colaboradores examinaron los efectos a largo plazo de la quimioterapia con antraciclinas y trastuzumab sobre la función miocárdica en pacientes asintomáticos supervivientes al cáncer de mama utilizando la ecocardiografía *Speckle Tracking* de 2D y se determinó que, a pesar de presentar un valor de la FEVI normal, el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia había reducido la relación entre la velocidad de llenado precoz/tardío ventricular, la velocidad tisular diastólica precoz, la velocidad sistólica global del anillo mitral y strain 2D longitudinal en comparación con los controles (63). Otros estudios han obtenido resultados similares donde se han demostrado la utilidad de la medición del strain miocárdico, tanto 2D como 3D, para identificar la disfunción del VI de una forma precoz en pacientes que están bajo tratamiento quimioterápico potencialmente cardiotoxico (64,65,66). Hasta que se produzca una estandarización de la medición del strain por parte de las casas comerciales, la recomendación que existe en la actualidad es utilizar el mismo equipo para el seguimiento del paciente a lo largo del tiempo y así facilitar la interpretación de los resultados (13).

2.4.3 Otras técnicas de imagen (RMC, TCC)

La demostrada utilidad y superioridad de la resonancia magnética cardíaca (RMC) y la tomografía computarizada cardíaca (TCC) frente a otras en el estudio de la cardiopatía isquémica es, muy probablemente, la causa del gran

interés que ha despertado en los últimos años. La cuantificación de la función ventricular global y segmentaria, de la perfusión miocárdica y de la viabilidad ha hecho que con una sola técnica pueda valorarse de forma completa al paciente con cardiopatía isquémica. Además, la RMC destaca por la calidad de sus imágenes, que se refleja en una altísima reproducibilidad y una muy baja variabilidad, y por su seguridad, pues no se utiliza radiación ionizante.

La RMC se considera el estándar de referencia en la evaluación de los volúmenes del ventrículo izquierdo y derecho y la función, y tiene demostrado al menos equivalencia, si no superioridad, para la detección de la isquemia miocárdica en comparación con la imagen nuclear cardíaca (10). La RMC también se considera el estándar de oro para obtener imágenes sobre viabilidad miocárdica acompañado de la tomografía por emisión de positrones. Esta es una herramienta clínica bien establecida para la evaluación estructural de anomalías cardíacas congénitas y adquiridas y a menudo es preferida a la ecocardiografía y a la imagen nuclear por su amplio campo de vista, planos de exploración flexibles, y la falta de radiación ionizante. Para la determinación funcional del ventrículo derecho e izquierdo, la RMC ofrece las ventajas de la cobertura volumétrica 3D y altos ratios de contraste-ruido que proporcionan excelente discriminación de las fronteras entre endocardio y epicardio. En la mayoría de los estudios, la RMC muestra una alta correlación con las mediciones ecocardiográficas, sin embargo, los valores absolutos pueden diferir. En un estudio de 52 pacientes con IC la FEVI determinada por RMC, la ecocardiografía, y la MUGA no resultaron intercambiables (67). La RMC puede ser la técnica preferida para la determinación de la FEVI cuando la ecocardiografía alcanza un valor umbral de disfunción del VI. Entre las desventajas de la RMC se incluye su menor flexibilidad y disponibilidad y mayor coste operacional en comparación con la ecocardiografía. Por otro lado, el contraste mejorado de la RMC ofrece una capacidad única para evaluar las características del tejido miocárdico en comparación con otras técnicas de imagen, aunque su principal limitación es el potencial riesgo de causar fibrosis sistémica nefrogénica, una condición muy rara pero grave que puede limitar su uso a pacientes sin disfunción renal significativa (10).

La TCC ofrece imágenes anatómicas transversales detalladas del tórax. La inyección intravenosa de medio de contraste opacifica las cavidades y vasos que permite la diferenciación de los tejidos circundantes. Las ventajas de la TCC en comparación con otras modalidades de imagen incluyen una alta resolución espacial, es rápida y presenta una elevada sensibilidad para los tejidos calcificados. Además, muestra una mayor sensibilidad frente a la ecocardiografía en la detección del derrame pericárdico localizado y su engrosamiento. La TCC es la única técnica no invasiva que puede dar una imagen fiable de las arterias coronarias. Los inconvenientes que presenta son la necesidad de utilización de medios de contraste que contienen yodo, radiación ionizante, el paciente ha de contener la respiración, disminución de la FC y la variación inter-instrumental de resolución y de dosis de radiación (50).

2.5 Biomarcadores cardíacos en pacientes con terapia antineoplásica

Podemos definir un biomarcador como una característica que se puede medir y evaluar con objetividad y que, además es capaz de contribuir en el proceso clínico mejorando la evaluación del riesgo de padecer una enfermedad, su diagnóstico, progresión, pronóstico o respuesta al tratamiento. Existen numerosos biomarcadores que han sido relacionados con enfermedades cardiovasculares y que posibilitan la medición de distintos aspectos fisiopatológicos en estas patologías. Los biomarcadores de lesión y función cardíaca son posiblemente los que mayor impacto tienen en la práctica clínica. Desde hace tiempo se ha relacionado la elevación de estos biomarcadores cardíacos con los efectos del tratamiento en pacientes oncológicos (68,69).

2.5.1 Biomarcadores de lesión

Históricamente se han utilizado numerosos biomarcadores relacionados con el daño miocárdico como la actividad aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, creatin kinasa total o su fracción MB y mioglobina. Ninguno de ellos tiene la suficiente sensibilidad y especificidad como para detectar correctamente el daño en los miocardiocitos. No fue hasta los años 90 cuando se publicaron los primeros trabajos sobre las troponinas cardíacas como marcadores para el diagnóstico del SCA y del IAM. A finales de esa década se

fueron implantando paulatinamente en la práctica clínica llegando a ser incluidos por primera vez como criterio diagnóstico en la guía sobre la definición universal de IAM del año 2.000 (70).

El complejo troponina es una proteína globular de aproximadamente 70 Kd de peso molecular que forma parte del aparato contráctil de las células musculares y regula la contracción del músculo tanto esquelético como cardíaco. Contiene tres subunidades polipeptídicas: troponina C (fijadora de calcio), troponina I (inhibidora de la interacción actina-miosina, cTnI) y troponina T (fijadora de tropomiosina, cTnT), las cuales son liberadas hacia el torrente sanguíneo cuando existe pérdida de la integridad de la membrana celular. Las cTn están subcompartimentalizadas en la célula localizándose la mayor parte (90-95%) formando parte del complejo tropomiosina y un pequeño porcentaje de forma libre en el citoplasma. Al tener un bajo peso molecular (cTnT: 37 Kd, cTnI: 22 Kd) la fracción libre citoplasmática puede alcanzar la circulación con rapidez tras el daño miocárdico seguido de un aumento más tardío como consecuencia de la degradación de los miofilamentos estructurales cardíacos, por lo que la cinética de liberación de cTn es de tipo bifásico. Es detectable en la circulación entre 4 y 7 días para la cTnI y entre 10 y 14 días para la cTnT tras el daño miocárdico a pesar de su corta semivida. La liberación de cTn del complejo tropomiosina se ha postulado como el sinónimo de muerte celular de los cardiomiocitos y quizás la liberación correspondiente al citosol podría ser debida tanto al daño reversible como irreversible (71).

Las isoformas cardíacas de troponina I (cTnI) y T (cTnT) tienen unas secuencias amino terminales de aminoácidos específicas que las diferencian de las isoformas del músculo esquelético al estar codificadas por genes distintos. Existen dos isoformas tanto para cTnT como para cTnI: músculo cardíaco y músculo esquelético de contracción lenta y rápida. La homología entre la cTnT cardíaca y cTnT de músculo esquelético es de hasta un 58% y de un 40% para las isoformas de cTnI. Ello permite distinguir las isoformas cardíacas de las de músculo esquelético mediante inmunoensayos específicos. Son por tanto moléculas cardioespecíficas, aunque se han documentado casos excepcionales

en que estas proteínas pueden reexpresarse en el músculo esquelético en algunas enfermedades raras musculares degenerativas (72).

La cTnI circula principalmente como un complejo binario (cTnI-C; cTnI-T) o ternario con las otras formas de cTn (cTnT-I-C), existiendo en la circulación muy poca cTnI libre junto con fragmentos moleculares tanto de cTnT y cTnI correspondientes a la degradación proteolítica. Además, pueden existir modificaciones postraduccionales como son las formas fosforiladas, oxidadas y reducidas. Todo ello explica la heterogeneidad de las formas circulantes de cTnI y por tanto la dificultad en la intercambiabilidad de los resultados de distintos inmunoensayos existentes para la medición de cTnI (73,74). La falta de un estándar internacional junto con los diferentes epítomos reconocidos por los anticuerpos utilizados por cada fabricante hace que no se reconozcan por igual las diferentes formas circulantes (75). Esto no sucede en el caso de cTnT ya que sólo existe un único fabricante de anticuerpos (74,76,77).

El aclaramiento y eliminación de las moléculas de cTn hoy en día no se conoce con exactitud (72). Existen estudios que han demostrado que la cTnT presenta un valor predictivo para determinar el riesgo de sufrir un evento cardiaco superior a la cTnI en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con diálisis. Esto probablemente es debido a que la cTnT presenta un mecanismo de aclaramiento predominantemente renal junto con la evidencia que la cTnI queda adherida a las membranas de filtración (74,78).

En el año 1.987 se describió el primer inmunoensayo para cTnI y en 1.989 para la medición de cTnT, pero no fue hasta 1.992 cuando se desarrolló un enzimoimmunoanálisis que permitía medir cTnT en un tiempo útil (90 minutos) para algunas situaciones clínicas. Los ensayos para la determinación de cTn han sufrido importantes avances en los últimos años con la finalidad de mejorar el diagnóstico o exclusión del IAM (79). En general, a lo largo de estas décadas se han mejorado notablemente tanto la capacidad de medir cTn a concentraciones cada vez más bajas (menor límite de detección) como la imprecisión a la que se miden dichas concentraciones. Los métodos de análisis en uso actualmente pueden clasificarse en función de sus características metrológicas en dos

grandes grupos: métodos convencionales y métodos de alta sensibilidad, midiéndose en ambos casos la misma molécula. De acuerdo con la *International Federation of Clinical Chemistry* un método para medir troponina se considera de alta sensibilidad cuando es capaz de detectar concentraciones de cTn en al menos un 50% de sujetos sanos con una imprecisión analítica en el percentil 99 (p99) de la población de referencia igual o inferior al 10% (80,81). Estos métodos son capaces de medir concentraciones entre 5 y 30 veces inferiores a las detectadas por ensayos de generaciones anteriores (convencionales) siendo capaces de detectar incluso el propio recambio celular de los cardiomiocitos en sujetos sanos. Ello permite mejorar el diagnóstico y pronóstico de los SCA en general y del IAM en particular, al igual que posibilita su uso como marcador de daño miocárdico en otras entidades de origen cardíaco y no cardíaco como el daño producido por agentes antineoplásicos. Recientemente se ha publicado la cuarta definición del IAM donde se recomienda el uso de los ensayos de alta sensibilidad para el diagnóstico de esta entidad en la práctica clínica diaria (82). Distintos autores han recomendado para los métodos de alta sensibilidad el cálculo del p99 de forma independiente por género, siendo este más bajo en mujeres debido a la menor masa miocárdica (83).

Otras consideraciones a tener en cuenta a la hora de medir cTn son los aspectos preanalíticos. Las muestras de suero, plasma (EDTA o heparina) y sangre total son válidas, pero debe seleccionarse teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante, así como las necesidades del centro y la metodología empleada pudiendo no ser intercambiables los resultados según el tipo de muestra empleado (74). Wu y colaboradores estudiaron la estabilidad de cTnI a temperatura ambiente en plasma EDTA y suero a corto (2-6 horas) y largo plazo (24-48 horas) con varios métodos de análisis, observando variaciones por debajo de los valores de referencia del cambio significativo para la prueba (84). Los resultados de este estudio se han recogido en otras publicaciones (85). La cTnT parece muy estable tanto a temperatura ambiente como a 4°C. Al igual que el tipo de espécimen, la hemólisis puede interferir en la medida de cTn. En el caso de cTnI suele producir interferencia positiva, aunque es dependiente del método empleado, mientras que, para la cTnT, la interferencia es negativa (86). Se han descrito otros posibles interferentes como la presencia de

concentraciones elevadas de bilirrubina, el grado de turbidez, o la existencia de factor reumatoide, anticuerpos heterófilos o anti-ratón en la muestra (85,87).

A partir de la existencia de métodos de alta sensibilidad ha sido posible calcular la variación biológica de cTnI y cTnT. Así, en un estudio donde se compararon diferentes ensayos de alta sensibilidad se calculó una concentración intraindividual media de cTn en sujetos sanos de 2,2 pg/mL y 4,9 pg/mL para hs-cTnI y T respectivamente. A su vez el coeficiente de variación intraindividual osciló entre de 6,1% y 15,2% para hs-cTnI y fue del 15% para hs-cTnT. Este, junto con la variabilidad analítica, permite calcular el valor de referencia del cambio que indica si una medida en un paciente es significativamente diferente de la anterior o no, variando entre $\pm 32\%$ a 69,3% según los diferentes métodos (72). A partir de esta información es posible calcular el índice de individualidad a corto plazo que para cTnI osciló entre 0,11 y 0,46 lo cual indica que los intervalos de referencia basados en poblaciones son menos útiles para interpretar valores de cTn que la realización de determinaciones seriadas en pacientes individuales (72).

El número de publicaciones sobre la utilidad de la medición de cTn para la detección de cardiotoxicidad es creciente desde hace décadas. Los primeros autores que describieron la utilidad de las elevaciones de cTnT en niños con leucemia linfoblástica aguda con tratamiento quimioterápico fueron Lipshultz y colaboradores en 1997 que observaron un aumento de cTnT 1-3 días después de recibir el tratamiento y una correlación significativa entre el grosor de la pared VI y el pico máximo de concentración de cTnT (88). Otros autores han demostrado que el daño miocárdico por agentes antineoplásicos eleva los niveles de cTnT en sangre antes de que se detecten cambios en la FEVI y que por tanto podrían ser capaces de predecir, en una fase temprana, la disfunción miocárdica del VI y su gravedad (89,90,91). Otros estudios sugieren que la cTnI podría predecir el riesgo cardíaco del tratamiento quimioterápico tanto con tratamientos convencionales como con las nuevas terapias a altas dosis, independientemente del mecanismo que subyace a su efecto tóxico cardíaco (92). Una revisión realizada sobre la función predictiva de los marcadores cardíacos en la detección de cardiotoxicidad, concluyó que aunque el papel de

la cTn parecía prometedor eran necesarios más estudios al respecto (93). Por otro lado, el grupo de Cardinale y colaboradores han publicado varios estudios sobre el papel predictivo de la cTnI, han examinado alrededor de 2.625 pacientes y en todos los estudios concluyeron que en pacientes con cTnI positiva, se observó una disminución significativa de la FEVI (26,92,94). En uno de ellos con 703 pacientes y seguimiento a 42 meses evaluaron también el valor pronóstico de la determinación de cTnI evidenciando que los pacientes que mantienen una concentración de cTnI superiores al p99 dentro del primer mes tras la quimioterapia presentan una probabilidad del 85% de sufrir eventos cardiacos adversos durante el primer año, encontrando además en un 22,6% de pacientes una reducción de la FEVI de al menos un 15% (92). Por otro lado, valores de cTnI inferiores al p99 mantenidos en el tiempo se asocian con un riesgo muy bajo de sufrir eventos cardiacos a los 12 meses tras recibir el tratamiento, siendo el valor predictivo negativo del 99% (95). Otros autores analizaron distintos biomarcadores cardiacos en 78 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab y seguimiento a 15 meses, llegando a la conclusión de que existía un incremento significativo de cTnI a los 3 meses, aunque no pudieron establecer una relación con la aparición de cardiotoxicidad y el riesgo de eventos cardiacos adversos posiblemente por falta de seguimiento (96). Resultados similares fueron publicados en un estudio de 75 pacientes con LNH donde se observó que la combinación de la medición del strain con hs-cTnT fué capaz de detectar con eficacia y precisión la cardiotoxicidad oculta inducida por antraciclinas (97). Otro estudio de Pavo y colaboradores que incluyó 555 pacientes oncológicos con diferentes esquemas quimioterápicos y un seguimiento a 25 meses mostraron elevaciones de hs-cTnT en el momento de la inclusión que se relacionaron con la progresión de la enfermedad, existiendo una relación significativa con la mortalidad (98).

Aunque la mayoría de los estudios concluyen que la determinación de cTn puede ser una herramienta útil para la detección precoz y el pronóstico de cardiotoxicidad, no todos los autores han podido evidenciar las mismas conclusiones (99,100,101). En otro trabajo con población pediátrica se observó que existía una elevación de los niveles de cTnT durante los 90 primeros días tras recibir doxorubicina que se asoció con una disminución de la masa del VI y

el grosor de la pared 4 años después, lo que sugiere una mala adaptación funcional del VI (102). Sin embargo, otros estudios concluyeron que los niveles de cTn no resultaron una herramienta útil para predecir el desarrollo de una disfunción ventricular tardía en supervivientes de cáncer infantil (101). En algunos casos el periodo de seguimiento pudo no ser suficiente y en otros el número de pacientes estudiados fue limitado (no existen estudios multicéntricos) siendo necesario más trabajos que incluyan periodos de seguimiento más largos y que incluyan un mayor número de pacientes.

Igualmente se han correlacionado valores de troponina elevados en pacientes con cáncer de mama izquierda que han recibido dosis de radiación cardíaca durante el tratamiento radioterápico. No obstante, estos hallazgos todavía no han podido determinar la significación clínica que puede tener (101). A pesar de las controversias entre las diferentes publicaciones las actuales guías sugieren que la medición de cTnI podría resultar un biomarcador útil en la detección de cardiotoxicidad en estos pacientes (13).

2.5.2 Biomarcadores de función

Los péptidos natriuréticos son moléculas que poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, secretadas principalmente en los ventrículos cardíacos especialmente en el izquierdo por su mayor masa muscular, con el fin de mantener la homeostasis cardiovascular.

En 1981 Bold y colaboradores publicaron su experiencia con los resultados obtenidos en ratas, donde consiguieron una rápida y potente respuesta natriurética después de administrarles un extracto de homogeneizado procedente de miocardio de aurícula (103). La sustancia que provocaba esa acción se denominó péptido natriurético auricular. Más tarde en 1988, se identificó un péptido similar en el cerebro, que se denominó péptido natriurético cerebral (BNP). Este es una neurohormona sintetizada y secretada por el miocardio ventricular y liberada en respuesta a distensión cardíaca cuando existe una sobrecarga o aumento del estrés de pared (dilatación ventricular y/o presión de llenado anormal). Este estrés está directamente relacionado con el diámetro

de la cámara y con la presión transmural y está inversamente relacionado con el espesor de la misma. Por lo tanto, los aumentos tanto en el diámetro como en la presión dentro del ventrículo izquierdo durante la remodelación que se realiza tras un IAM, o debidos a daño isquémico previo, pueden contribuir a la elevación de péptidos natriuréticos que se observa en los pacientes tras sufrir un IAM (104). Se ha descrito también la relación entre los péptidos natriuréticos y la mortalidad de pacientes con angina inestable apoyando la hipótesis de que la isquemia de miocardio también puede inducir la liberación de BNP en ausencia de necrosis (105).

El Nt-proBNP es el fragmento amino terminal de la prohormona BNP. Se sintetiza como prohormona (proBNP) formada por un polipéptido de 108 aminoácidos. Una proteasa la divide en la posición 76 en un polipéptido de 76 aminoácidos, N-terminal (Nt-proBNP) y la hormona activa BNP de 32 aminoácidos (del aminoácido 77 al 108). La semivida del Nt-proBNP es de 60-120 minutos, superior a la del BNP que es de unos 20 minutos. Es posible medir mediante inmunoensayos específicos tanto la molécula biológicamente activa BNP como las concentraciones del fragmento N-terminal Nt-proBNP. Ambos son liberados al torrente circulatorio en cantidad equimolecular (106). El BNP es degradado por proteasas tanto *in vivo* como *in vitro* cosa que no ocurre con el Nt-proBNP lo que le confiere una mayor estabilidad en sangre. El aclaramiento del Nt-proBNP es menor debido a que no es eliminado por receptores específicos por fenómenos de endocitosis y degeneración en lisosomas como ocurre con el péptido activo BNP. Aunque se desconoce su vía de eliminación se cree que este pequeño fragmento es eliminado por vía renal. Debido a estas diferencias en las semividas y al aclaramiento de los mismos, las concentraciones circulantes son distintas, siendo superiores las del Nt-proBNP (107).

Los puntos de corte para los ensayos de péptidos natriuréticos varían en función de la molécula que midamos, el método de ensayo empleado, el tipo de muestra utilizado, la población y patología estudiada (108). Se ha demostrado que el Nt-proBNP circulante es una molécula muy heterogénea lo que explica que las diferencias en los resultados entre los inmunoensayos sean debidas a los distintos epítomos que identifican los anticuerpos que se utilizan en cada uno

de ellos (109). Estas variaciones han hecho que la comparación directa entre estudios resulte difícil, y deba realizarse una consideración cuidadosa del tipo o los tipos de ensayo que se usan al interpretar los resultados en la literatura. En segundo lugar, existe una amplia variedad de factores que influyen en los niveles de péptidos natriuréticos, entre los que se encuentran la edad (mayor concentración en personas mayores), el sexo (mujeres presentan valores 1,4 veces superior), la función renal, el índice de masa corporal (valores más bajos en obesos), la función tiroidea y la anemia (107,108). Además, la disfunción diastólica, la regurgitación mitral, la disfunción ventricular derecha, una cirugía cardíaca reciente y otras anomalías cardíacas ventriculares o funcionales pueden influir de manera significativa sobre los niveles de péptidos natriuréticos en sangre (108). Algunos autores han publicado datos sobre la variabilidad biológica de estas moléculas en sujetos sanos, y para el BNP el coeficiente de variación intraindividual que oscila entre el 43,6 y el 58,6% siendo de un 33,3% para el Nt-proBNP. El coeficiente de variación interindividual para el BNP se encuentra entre 27,9-44,2%, y 36,5% para el Nt-proBNP (107,110).

Los péptidos natriuréticos tales como el BNP han sido medidos en pacientes en tratamiento quimioterápico donde se han observado elevaciones asociadas a presiones de llenado anormales, aunque las conclusiones respecto a su utilidad son contradictorias y poco consistentes. Existen varios estudios donde se relaciona la elevación de Nt-proBNP a lo largo del tiempo con una disminución de la función sistólica y diastólica y con síntomas de cardiotoxicidad (54,111,112). Suzuki y colaboradores hallaron que el BNP se elevaba tras la administración de antraciclina en 27 pacientes y que un valor elevado mantenido en el tiempo fue signo de peor pronóstico (113). En un estudio de Pavo y colaboradores en 555 pacientes, Nt-proBNP fue un predictor de mortalidad significativo con un elevado poder discriminatorio, además de observar valores elevados en pacientes con cáncer que se incrementaban con el avance de la enfermedad (98). En un grupo de 71 pacientes con cáncer de mama y seguimiento a 12 meses después de recibir el tratamiento se evidenció un elevado valor predictivo con el riesgo de sufrir cardiotoxicidad (114).

Por otra parte, existen otros estudios en los que no se observaron incrementos significativos de Nt-proBNP en pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad y no se pudo correlacionar con las pruebas de imagen (64,96,99,100,115). Putt y colaboradores incluyeron un total de 78 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab y doxorubicina con un seguimiento cada 3 meses hasta un total de 15 meses. La incidencia de cardiotoxicidad fue del 29,5% (23 pacientes) apareciendo mayoritariamente entre los 6 y 12 meses. No se observó un incremento significativo de Nt-proBNP al finalizar el seguimiento ni durante el mismo en estos pacientes (96).

En un ensayo doble ciego aleatorizado para analizar el efecto cardiotóxico de una dosis única de trastuzumab en 54 varones sanos de menos de 45 años estudiados durante 63 días se evidenció un aumento rápido y transitorio del volumen extracelular sin que se encontraran diferencias significativas en distintos parámetros ecocardiográficos ni en las concentraciones séricas de Nt-proBNP ni cTnT (116).

En otros dos estudios con cohortes de pacientes con cáncer de mama y tratamiento con trastuzumab en las que se midieron las concentraciones de Nt-proBNP en el momento de inclusión, a los 3 y 6 meses, no se encontró una relación significativa con la incidencia de cardiotoxicidad (64,117,118).

2.5.3 Otros biomarcadores

Otros biomarcadores han sido estudiados por su posible relación con los mecanismos que participan en el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer como la mieloperoxidasa relacionada con el estrés oxidativo, el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), coceptina, proadrenomedulina, proteína C reactiva como marcador de inflamación y galectina-3 como marcador de fibrosis. El número de estudios existentes con estos biomarcadores es muy inferior a los publicados con troponinas y péptidos natriuréticos.

2.5.3.1 Mieloperoxidasa

Es una enzima secretada por los leucocitos polimorfonucleares y es liberada en respuesta a su activación por fenómenos de inflamación. Comúnmente se ha estudiado como un biomarcador predictor de riesgo de sufrir eventos cardiacos adversos por su acción proaterosclerótica y prooxidante. Es bien conocida su utilidad como marcador de estrés oxidativo que permite relacionarlo con el mecanismo de acción de estos fármacos potencialmente cardiotoxicos como la doxorubicina y con la inhibición del ErbB2 por parte del trastuzumab. Algunos estudios en pacientes con tratamiento antineoplásico se ha observado que elevaciones junto con otros biomarcadores como cTnI mejoran la sensibilidad, especificidad y establecían una relación con la aparición de cardiotoxicidad (96,119). En un estudio de Putt y colaboradores, incrementos a los 3 meses de mieloperoxidasa se correlacionaron con la aparición de eventos cardiacos adversos en paciente bajo tratamiento con doxorubicina y trastuzumab (96).

2.5.3.2 Galectina-3

Se trata de una proteína de unión β -galactósido soluble que parece ser un mediador directo de las vías profibróticas y un marcador potencial de la remodelación cardiaca. Es expresada por fibroblastos, células endoteliales, macrófagos activados e induce la proliferación de los fibroblastos cardíacos diferenciándose en miofibroblastos con la consecuente producción y deposición de fibras de colágeno tipo I en el miocardio (120,121). Además, influye en la respuesta inflamatoria y la activación de los macrófagos, siendo la inflamación un factor importante en el proceso de remodelado y fallo cardiaco. Por su actividad en la remodelación cardiaca se ha estudiado principalmente como marcador de fibrosis en pacientes con IC (120,121,122,123).

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado este marcador para la detección de cardiotoxicidad siendo los resultados controvertidos, y sin que parezca que aporte mucho valor frente a los biomarcadores de lesión y función (96).

2.5.3.3 GDF-15

Es una citoquina que forma parte de la superfamilia de los factores de crecimiento beta, que se expresa en múltiples tipos de células y es liberada en muy pequeñas cantidades en condiciones fisiológicas, pero es secretada por los cardiomiocitos cuando sufren procesos de isquemia o un aumento del estrés de la pared. Este marcador ha sido estudiado en diferentes patologías como la miocardiopatía diabética, insuficiencia respiratoria y diferentes tipos de cáncer. Elevaciones de GDF-15 se han asociado con un aumento del riesgo de fallo cardiaco, progresión y muerte en pacientes con cáncer bajo tratamiento potencialmente cardiotoxico (96,124).

2.6 Guías de práctica clínica para la monitorización de cardiotoxicidad

La cardio-oncología es una disciplina cada vez más emergente que tiene como objetivo mejorar la evaluación de riesgos, diagnóstico y tratamiento de la ECV inducida por la terapia contra el cáncer (125). La prevención ha sido cada vez más el foco de atención de varias sociedades clínicas cardiovasculares y oncológicas, lo que demuestra su creciente relevancia en la última década (126). La necesidad clínica de un tratamiento integrado de pacientes con neoplasias malignas, así como la comprensión de los efectos adversos cardíacos, ha llevado a muchos hospitales de Europa y EEUU a desarrollar departamentos especializados de cardio-oncología (127).

Los actuales enfoques para evaluar la cardiotoxicidad producida por la terapia antineoplásica tienen varias limitaciones, particularmente la falta de sensibilidad para la detección precoz de cardiotoxicidad subclínica y disfunción cardiovascular. El desarrollo de algoritmos diagnósticos específicos es particularmente importante para la estratificación del riesgo, seguimiento durante el tratamiento y a largo plazo de los pacientes con cáncer (125). Se han publicado en los últimos años algunas recomendaciones para la evaluación y manejo de la cardiotoxicidad desde varias disciplinas como la Oncología médica, Cardiología, el intervencionismo cardíaco y las técnicas de imagen.

En 2012, la *Sociedad Europea de Oncología Médica* publicó un conjunto

básico de guías de práctica clínica para prevención, monitorización y manejo de la cardiotoxicidad (15). La *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging* en 2.013 elaboraron una guía consenso para la evaluación de imágenes multimodales de las complicaciones cardiovasculares de la RT en pacientes adultos, así como una evaluación durante y después de las terapias contra el cáncer en 2.014. Estos esfuerzos van dirigidos para poder estandarizar las indicaciones, los protocolos de adquisición, las definiciones, limitaciones y la variabilidad del proveedor para las diferentes modalidades de imagen cardíaca que se emplean habitualmente en el diagnóstico y vigilancia de la cardiotoxicidad (10). En 2.016, la *American Heart Association* publicó una exhaustiva guía que describe el mecanismo, magnitud, inicio y la probabilidad de toxicidad miocárdica directa de varios fármacos contra el cáncer, entre otros medicamentos clínicamente aprobados, para poder ayudar a los proveedores de atención médica a mejorar la calidad de atención a estos pacientes (128). En ese mismo año, la *Canadian Cardiovascular Society* publicó unas recomendaciones para mejorar la atención de los pacientes con cáncer y ECV o con riesgo de sufrirla, centrándose en la identificación de la población de riesgo y la detección y prevención de la cardiotoxicidad (129). Tras la publicación de esta guía, la *European Society of Cardiology* elaboró un documento de posición que resume la evidencia disponible sobre la fisiopatología, prevención, diagnóstico, manejo terapéutico y la vigilancia a largo plazo de las formas más comunes de cardiotoxicidades inducidas por las terapias contra el cáncer (13).

Recientemente, la *American Society of Clinical Oncology* publicó en 2.016 una guía de práctica clínica que describe las recomendaciones generales para la prevención de la disfunción cardíaca en los supervivientes de cáncer en adultos. Fue desarrollado por un panel médico multidisciplinario experto utilizando una revisión sistemática (1.996-2.016) de 104 artículos (metaanálisis, ensayos clínicos aleatorios y ensayos observacionales) y su experiencia clínica (130). Las recomendaciones se centran en 5 cuestiones clínicas que se resumen a continuación:

1. Estrategias para identificar a los pacientes con riesgo (ej.: edad >60 años en tratamiento, historia IAM, tratamiento con doxorubicina >250

mg/m², antraciclinas a baja dosis en combinación con trastuzumab o RT < 30 Gy...).

2. Estrategias para la prevención antes del comienzo del tratamiento (ej.: exámenes físicos, cribado de FRCV y realizar un ecocardiograma con la finalidad de evitar o minimizar las terapias cardiotóxicas si existe alguna alteración y no comprometer el resultado de la terapia).
3. Estrategias para prevenir o minimizar el riesgo durante la administración del tratamiento (ej.: modificar los FRCV, introducir fármacos cardioprotectores o formulaciones con menor toxicidad en pacientes que van a recibir altas dosis, utilizar técnicas más precisas y menor dosis en RT mediastínica para evitar al máximo la toxicidad cardíaca).
4. Estrategia de vigilancia y monitorización en pacientes con disfunción cardíaca durante el tratamiento (ej.: exámenes físicos y clínicos, realizar un ecocardiograma en paciente con signos o síntomas clínicos, medir biomarcadores cardíacos y realizar un ecocardiograma en paciente asintomático).
5. Recomendaciones sobre la vigilancia y monitorización después del tratamiento en paciente con riesgo de disfunción cardíaca. Se plantea la misma estrategia que durante el tratamiento en pacientes con síntomas o signos clínicos, y en pacientes asintomáticos con riesgo elevado realizar un ecocardiograma a los 6-12 meses. Se recomienda evaluar de forma regular los FRCV.

En este documento no se hace ninguna recomendación acerca de la posibilidad de interrumpir o continuar el tratamiento en pacientes con evidencia de disfunción cardíaca. Esta decisión debe tomarla el oncólogo en colaboración con el cardiólogo y evaluar el riesgo-beneficio (130). Finalmente, la *American Heart Association* publicó en 2018 una declaración científica específica y exhaustiva sobre la prevención de las ECV en pacientes con cáncer de mama, incluida la causada por las terapias contra el cáncer (131).

Los biomarcadores cardíacos representan un pilar fundamental para el diagnóstico de la cardiopatía aguda y crónica. Sin embargo, para la detección y monitorización de la cardiotoxicidad no se han podido caracterizar de forma completa y parece que juegan un papel más complejo que en las enfermedades cardiovasculares primarias (126). Aún queda por determinar si la evaluación sistemática de estos biomarcadores mejora los resultados en estos pacientes. Actualmente no se han establecido los puntos de corte específicos para esta condición clínica, el momento correcto de la medición o las consideraciones específicas de la terapia en el caso de que se encuentren alterados. Estas limitaciones se agravan por la falta de especificidad lo que ha motivado una búsqueda de nuevos biomarcadores (132).

La administración preventiva de IECA, betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina para prevenir la cardiotoxicidad, es actualmente un tema de investigación en curso. En un reciente artículo publicado por Cardinale y colaboradores se muestran los resultados del ensayo de la *International Cardio-Oncology Society* que engloba a 21 hospitales de Italia donde se ha comparado si la administración de enalapril antes de recibir el tratamiento quimioterápico evita el aumento de cTn y la posible disfunción ventricular en comparación con una estrategia basada en administrar enalapril cuando ya se ha producido la elevación de cTn. Los resultados no mostraron diferencias entre ambas estrategias (133). Varios estudios han demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de la disfunción cardíaca, recuperando parcialmente la FEVI cuando ha disminuido, pero es necesario contar con más estudios (127).

En diferentes guías de práctica clínica de las principales sociedades relacionadas con la cardiotoxicidad existe la recomendación de utilizar biomarcadores como ayuda en el manejo de estos pacientes, aunque no se concluye de forma concreta cuando han de utilizarse durante el tratamiento antineoplásico y durante cuanto tiempo tras la finalización del mismo. Es por tanto necesario disponer de más estudios e información para conocer cómo se ha de combinar el uso de biomarcadores y otras técnicas diagnósticas como las de imagen cardíaca para la prevención, diagnóstico y seguimiento de pacientes con cardiotoxicidad.

3. Justificación, hipótesis y objetivos

3. Justificación, hipótesis y objetivo

3.1. Justificación

El cáncer es una enfermedad cuya incidencia está en continuo aumento. Debido a los avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento ha aumentado la supervivencia y mejorado la calidad de vida de los pacientes oncológicos, lo cual ha permitido conocer mejor los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo. Uno de ellos es la cardiotoxicidad entendiéndose como cualquier efecto adverso que se produce en el sistema cardiovascular y cuyos efectos pueden ser tanto irreversibles (cardiotoxicidad tipo I) como reversibles (cardiotoxicidad tipo II).

Existen distintas modalidades terapéuticas contra el cáncer como son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia siendo estas dos últimas capaces de producir efectos adversos a nivel cardiovascular. Se han descrito los efectos potencialmente cardiotóxicos de diversos agentes quimioterápicos tradicionales como las antraciclinas, agentes alquilantes y antimicrotúbulo, así como de las nuevas terapias dirigidas como anticuerpos monoclonales (trastuzumab) e inhibidores de la tirosina kinasa. Además, combinaciones de estos fármacos presentan un efecto sinérgico en el desarrollo de cardiotoxicidad que puede alcanzar en el caso de doxorrubicina y el trastuzumab hasta el 26% y 28% respectivamente.

La producción de metabolitos tóxicos fundamentalmente la presencia de radicales libres y el estrés oxidativo son los principales mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de cardiotoxicidad cuyas manifestaciones varían desde la aparición de arritmias, valvulopatías, miocarditis, IC, IAM hasta la muerte. La RT a su vez cuando se recibe a nivel torácico puede tener importantes efectos secundarios sobre las diferentes estructuras cardíacas como vasos coronarios, válvulas cardíacas y pericardio entre otros. Estos efectos se han minimizado con el tiempo al disminuir la dosis total de radiación, el campo de exposición y la modificación en la forma de administración.

Debido a la posible gravedad de estos efectos resulta fundamental realizar un seguimiento periódico en los pacientes que reciban terapia antineoplásica potencialmente cardiotoxica. En ellos es necesario realizar una evaluación de la función cardiaca junto con una historia clínica de forma que permita una correcta valoración del riesgo cardiovascular. Las técnicas de imagen son la herramienta fundamental para el diagnóstico de la disfunción cardíaca subclínica. Los métodos de detección precoz se basan principalmente en la medición de la FEVI y las técnicas empleadas son la ventriculografía isotópica que, aunque tuvo mucho auge, hoy en día casi no se utiliza, siendo la resonancia cardiaca magnética el considerado método de referencia y la ecocardiografía el más ampliamente utilizado. Esta última, tiene como ventajas su fácil disponibilidad, versatilidad, menor coste, ausencia de exposición a radiación y seguridad en los pacientes con insuficiencia renal. Además, hoy en día se disponen de nuevos parámetros ecocardiográficos como el SLG, que permiten medir el grado de deformación miocárdica cuya sensibilidad parece ser superior a la medición de la FEVI para el diagnóstico precoz de disfunción cardíaca.

En la detección precoz de la cardiotoxicidad en estos pacientes es posible utilizar la medición de biomarcadores cardíacos en sangre dado que es una técnica poco invasiva, de mayor disponibilidad y menor coste, y su interpretación es objetiva en comparación con las técnicas de imagen. Existen diferentes tipos de biomarcadores cardiacos: de función como el péptido natriurético BNP o Nt-proBNP, de lesión como las troponinas cardioespecíficas y otro grupo heterogéneo relacionados con la inflamación (mieloperoxidasa), fibrosis (galectina-3) o la citoquina GDF-15. Diferentes estudios parecen indicar que los biomarcadores pueden ser útiles en la detección, seguimiento de la cardiotoxicidad y como factor pronóstico. Parece existir un mayor consenso sobre la utilidad de los marcadores de lesión, en concreto las troponinas cardiacas. Sin embargo, hay cierta controversia sobre el beneficio de medir marcadores de función como los péptidos natriuréticos.

Aunque existe literatura científica al respecto, no existe un consenso sobre la utilidad de la medición de biomarcadores dentro de este contexto clínico,

cuales hemos de medir, cuando, como se pueden combinar con las técnicas de imagen para permitir una detección precoz de la cardiotoxicidad o que valor pronóstico pueden tener. De hecho, no hay unanimidad en las guías de práctica clínica sobre el seguimiento cardíaco en los pacientes con tratamiento antineoplásico potencialmente cardiotóxico. Por ello creemos que es necesario realizar más estudios para establecer la utilidad de la determinación de los biomarcadores en el manejo clínico de estos pacientes.

3.2. Hipótesis

La medición de biomarcadores cardíacos en pacientes oncológicos añadido a la valoración clínica y las pruebas de imagen como práctica clínica habitual mejora la identificación precoz, seguimiento y pronóstico de la toxicidad cardiovascular secundaria al tratamiento antineoplásico.

3.3. Objetivos

3.3.1 Objetivo general

Evaluar la utilidad de biomarcadores de lesión cardíaca (troponina T medida mediante ensayo de alta sensibilidad y troponina I medida mediante ensayo convencional) y función cardíaca (Nt-proBNP) en la detección de cardiotoxicidad definida por criterios clínicos y pruebas de imagen en pacientes con tratamiento antineoplásico con quimioterapia y radioterapia tras 24 meses de seguimiento.

3.3.2 Objetivos específicos

- Calcular la incidencia de cardiotoxicidad tras 24 meses de seguimiento en función de criterios clínicos y de imagen
- Estudiar la relación entre antecedentes cardiovasculares y oncológicos, enfermedad oncológica actual, tratamiento antineoplásico y cardiovascular y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica
- Analizar la relación de las concentraciones de los biomarcadores cardíacos y otros parámetros de laboratorio antes de comenzar el tratamiento antineoplásico en relación al desarrollo de cardiotoxicidad clínica

- Estudiar la evolución de los biomarcadores cardíacos y evaluar su valor pronóstico en pacientes con tratamiento antineoplásico durante 24 meses
- Comparar los resultados de troponina I medido por un ensayo convencional y troponina T de alta sensibilidad en pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica
- Determinar la utilidad de la medición de galectina-3 en pacientes con tratamiento antineoplásico a lo largo de 24 meses de seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica
- Analizar los parámetros ecocardiográficos (FEVI y SLG) y ECG en los pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica
- Estudiar la relación entre los principales parámetros ecocardiográficos y marcadores cardíacos relacionados con la mortalidad de pacientes oncológicos en tratamiento antineoplásico
- Elaborar un algoritmo para la identificación precoz de cardiotoxicidad basado en parámetros ecocardiográficos y marcadores cardíacos en pacientes con tratamiento antineoplásico

4. Pacientes y métodos

4. Pacientes y métodos

4.1. Diseño del estudio

Para la consecución de los objetivos planteados se diseñó un estudio unicéntrico, observacional y prospectivo donde se pretende evaluar la utilidad de biomarcadores cardiacos en pacientes con tratamiento antineoplásico con quimioterapia y radioterapia tras 24 meses de seguimiento para lo cual se recogieron datos prospectivos de diferentes variables, así como información existente en la historia clínica de los pacientes.

4.2. Criterios de inclusión, exclusión, retirada y consideraciones éticas

4.2.1 Criterios de inclusión

- Varón o mujer, de edad igual o superior a 18 años
- Diagnóstico de cualquier tipo de cáncer activo en cualquier estadio
- Indicación de tratamiento antineoplásico con quimioterapia (anticuerpos monoclonales, antraciclinas, inhibidores de tirosina kinasa, agentes alquilantes, taxanos, inhibidores de la vinca y antimetabolitos). Si existe además indicación de tratamiento con radioterapia el paciente podrá ser incluido en el estudio
- Concentración de creatinina sérica $<2,0$ mg/dL y/o filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) >30 mL/min/1,73m² en el momento de la inclusión en el estudio
- Podrán ser incluidos pacientes en los que existan factores de riesgo cardiovascular modificables conocidos o con diagnóstico de cardiopatía previa
- Capacidad (a juicio del investigador) y voluntad de comprometerse a seguir los procedimientos del estudio
- Haber sido adecuadamente informado de los procedimientos del estudio y haber otorgado el consentimiento para participar
- Esperanza de vida de al menos 24 meses en el momento de la inclusión en el estudio

4.2.2 Criterios de exclusión

- Contraindicación para recibir los fármacos antineoplásicos objeto del estudio
- Incapacidad de otorgar el consentimiento informado
- Pacientes que hayan recibido un medicamento en investigación como parte de un estudio de investigación clínica en el plazo de las 4 semanas anteriores a la inclusión en el estudio
- Pacientes que, a juicio de los investigadores, no sean aptos para participar en el estudio por cualquier otro motivo no mencionado en los criterios de inclusión

4.2.3 Criterios de retirada

- Pacientes que por criterio facultativo se considera que han de ser retirados del estudio
- Pacientes que decidan retirar el consentimiento en cualquier momento del estudio

4.2.4 Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz en abril 2.010 (anexo 1). Todos los pacientes, tras ser adecuadamente informados de los objetivos y procedimientos del estudio, firmaron una hoja de consentimiento informado. En el estudio no se ha propuesto la aleatorización de pacientes ya que se trata de un estudio observacional donde, en el contexto de éste, no se realiza intervención alguna en función de los hallazgos de las pruebas diagnósticas que no formen parte de la práctica clínica habitual, incluidas las mediciones de biomarcadores séricos. El estudio se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica.

4.3. Población de estudio

Se incluyeron 972 pacientes de los cuales 104 fueron excluidos. Se analizaron un total de 868 pacientes remitidos por los Servicios de Oncología Médica y Hematología del Hospital Universitario La Paz. Las pruebas de imagen

cardiaca fueron realizadas en el Servicio de Cardiología y la medición de biomarcadores en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz de Madrid. También han colaborado en el mismo los Servicios de Oncología Radioterápica, Farmacia y Farmacología Clínica. La duración de este estudio tuvo un periodo de 7 años (julio 2011 a noviembre de 2018) teniendo en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y retirada descritos previamente.

4.4. Ámbito del estudio

Consultas de los Servicios de Oncología Médica y de Hematología (sección de Hemato-Oncología) del Hospital Universitario La Paz para el reclutamiento y seguimiento de pacientes. Análisis de las muestras en el Servicio de Análisis Clínicos y realización de ecocardiogramas transtorácicos en el Servicio de Cardiología (sección de imagen cardiaca).

El Hospital Universitario La Paz es un centro hospitalario público dependiente del Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid. Está compuesto por un entramado de 17 edificios y seis grandes centros: Hospital General, Hospital Maternal, Hospital Infantil, Hospital de Traumatología y Rehabilitación, Hospital de Cantoblanco y Hospital Carlos III. Cuenta con 1.328 camas funcionantes, 48 quirófanos y 11 paritorios. Además, de él dependen 4 centros de especialidades médicas y 3 distritos de salud mental (98,134).

4.5. Variables de estudio

Las variables del estudio son las siguientes:

4.5.1 Variables principales

- FEVI
- SLG
- hs-cTnT
- cTnI
- Nt-proBNP

A partir de estas variables y con objeto de poder determinar la utilidad de los biomarcadores a lo largo del tiempo calculamos las siguientes variables:

- Mínimo de hs-cTnT, cTnI y Nt-proBNP entre la visita 21 días y 6 meses
- Media de hs-cTnT, cTnI y Nt-proBNP entre la visita 21 días y 6 meses
- Máximo de hs-cTnT, cTnI y Nt-proBNP entre la visita 21 días y 6 meses
- Diferencia entre el valor máximo y mínimo de hs-cTnT, cTnI y Nt-proBNP entre la visita 21 días y 6 meses

4.5.2. Variables secundarias

- Variables sociodemográficas y del paciente:
 - Edad
 - Sexo
 - Peso
 - Talla
 - IMC
 - BSA
- Antecedentes clínicos personales de enfermedad CV:
 - Antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, IC, valvulopatía...)
 - Datos de la exploración física incluyendo auscultación cardiaca
 - Síntomas clínicos de enfermedad cardiológica como disnea (NYHA I-IV), mareos, síncope o dolor precordial
 - Tratamiento enfermedad cardiovascular (IECA, beta bloqueantes, estatinas...)
 - ECG: se considera normal si no se observan alteraciones o anormal si las hubiera (hipertrofia ventricular, inversión de onda T, bloqueo de rama, fibrilación auricular, ...)

- Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipercolesterolemia
- Hipertensión arterial
- Hábito tabáquico
- Dieta
- Diabetes Mellitus

- Variables relacionadas con el tipo tumor y el tratamiento:

- Cáncer previo
- Toxicidad cardíaca previa
- Tipo de tumor
- Tratamiento con quimioterapia (fármacos administrados y dosis acumulada)
- Tratamiento con radioterapia (localización)

4.5.3 Otras variables de laboratorio

- Galectina-3
- Hemoglobina (Hb)
- Triglicéridos (Tg)
- Colesterol total (CT)
- Colesterol HDL (c-HDL)
- Colesterol LDL (c-LDL)
- Creatinina
- Tasa filtración glomerular (TGF)
- PCR

4.5.4 Variables de cardiotoxicidad

- Cardiotoxicidad clínica

Están definidos por el desarrollo de IC que se caracteriza por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado

de signos característicos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) y presencia de patologías cardíacas como cardiopatía isquémica, arritmias, pericarditis, valvulopatías y enfermedad vascular entre otras. La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con la FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o IC con FE conservada a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como $< 40\%$). Los pacientes con la FEVI entre 40-49% representan una zona gris que denominamos como IC con FEVI en rango medio.

- Cardiotoxicidad por pruebas de imagen basada en la FEVI y el SLG:

- Disminución de la FEVI $\leq 53\%$ cuando se produzca una reducción $\geq 10\%$ con respecto al valor basal y FEVI $> 53\%$
- Caída de un 15% relativo de SLG respecto a ecocardiogramas previos

4.6. Metodología del estudio

Los pacientes que acudían durante el periodo de estudio a las consultas de los Servicios de Oncología Médica y Hematología por primera vez, y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se les entregaba y explicaba la hoja de información para el paciente, procediéndose posteriormente a la firma del documento de consentimiento informado.

Se les realizaba un ecocardiograma transtorácico en el Servicio de Cardiología del Hospital donde se determinaba la FEVI por Simpson biplano y posteriormente se realizaba la medición de SLG con un software específico siempre que fuera posible. En las consultas de Cardiología se llevaba a cabo la exploración física y la realización del ECG además de la recogida de variables clínicas.

El diagnóstico final de cardiotoxicidad clínica fue realizado por 2 cardiólogos de forma independiente.

La extracción de las muestras de sangre se realizaba siempre que fue posible el mismo día que el ecocardiograma en cada visita y antes de recibir el

tratamiento quimioterápico. La muestra de plasma (heparina de litio) era procesada en el Servicio de Análisis Clínicos (cTnI, Nt-proBNP, creatinina y cálculo de la TFG, glucosa, colesterol y sus fracciones HDL y LDL, triglicéridos y PCR) así como la muestra de sangre EDTA para realización de hemograma, quedando los resultados almacenados en el sistema de información del laboratorio junto con los datos de edad y sexo de los pacientes, fecha y hora. Se realizaron 3 alícuotas de suero que se almacenaron congeladas a -80°C hasta su procesamiento (hs-cTnT y galectina-3) en un tiempo inferior a 12 meses.

Además de la visita de inclusión en el estudio (basal), todos los procedimientos se llevaron a cabo a los 21 días y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses de la inclusión en el estudio.

4.6.1 Métodos de laboratorio y determinación de la FEVI y SLG

Las mediciones de Nt-proBNP, cTnI se realizaron en un analizador Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics) mediante un método de inmunoensayo quimioluminiscente homogéneo tipo sándwich basado en la tecnología LOCI en el laboratorio de Urgencias del Servicio de Análisis Clínicos. Se utilizó como punto de corte para la cTnI el valor del p99 establecido por el laboratorio en una población de referencia (45 pg/mL con una imprecisión CV<10%). Para el Nt-proBNP se utilizó como punto corte 125 pg/mL para menores de 75 años y 450 pg/mL para mayores de 75 años.

La medición de hs-cTnT se realizó en el analizador Elecsys E170 System y Cobas e 411 (Roche Diagnostics) y el método empleado fue un inmunoensayo quimioluminiscente (técnica tipo sándwich) cuantitativo. Como punto de corte se utilizó el p99 por género siendo 16 pg/mL para mujeres y 9 pg/mL para hombres con una imprecisión en el percentil 99 inferior al 10%. Así mismo se determinaron las concentraciones de galectina-3 que fueron procesadas en el analizador Architect i 2000 (SR) (Abbott Diagnostics) por un método de inmunoensayo quimioluminiscente cuantitativo en el laboratorio de rutina del Hospital. Los puntos de corte utilizados fueron los recomendados por el fabricante y que son 28,7 ng/mL para mujeres y 26,1 ng/mL para hombres.

La determinación de creatinina se realizó por método de Jaffé modificado trazable a IDMS, siendo la TFG (CKD- EPI) un cálculo en función de datos demográficos y creatinina. La determinación de glucosa se realizó por el método de hexoquinasa, colesterol total, c-HDL y triglicéridos por método enzimático, PCR por inmunoturbidimetría y LDL fue calculado según la fórmula de Friedewald ($c\text{-LDL} = CT - (c\text{-HDL} + Tg/5)$). Todas estas determinaciones fueron realizadas en el analizador Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics).

La medición de hemoglobina se realizó basándose en el método de cianometahemoglobina modificado en Advia 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics).

El laboratorio de urgencias y el laboratorio Core del Hospital Universitario La Paz están acreditados por la norma ISO 15189:2007 (135), que contempla los requerimientos de aseguramiento de la calidad y competencia técnica en el laboratorio clínico.

Los ecocardiogramas fueron realizados por cardiólogos con experiencia en ecocardiografía avanzada y capacitados para los requisitos del estudio, utilizando ecocardiógrafos iE33 o EPIC 7 (Philips Medical Systems, Andover, MA, EUA) siguiendo las recomendaciones actuales para la cuantificación de cámaras cardíacas en adultos (136,137). La cuantificación de SLG se realizó utilizando el software Qlab (Philips Medical Systems). Los puntos de corte utilizados para ambos parámetros fueron <53% para la FEVI y <-18% para el SLG.

4.7. Limitaciones del estudio

- El número de fármacos antineoplásicos utilizados en los pacientes del estudio es limitado, aunque por criterio de inclusión se hubiesen podido incluir un mayor número.
- El estudio es unicéntrico lo cual puede implicar un sesgo derivado de la práctica clínica habitual del centro.

- En algunos de los pacientes incluidos en el estudio no se ha podido completar el seguimiento de biomarcadores y de estudios ecocardiográficos en todas las visitas. A pesar de ellos consideramos el porcentaje de pérdidas como aceptable. Además, en el caso de SLG debido a la falta de calidad de la imagen en algunos pacientes no fue posible calcularlo.
- Los ecocardiogramas no se han podido realizar siempre por el mismo cardiólogo lo cual implica una cierta variabilidad interobservador, aunque en todos los casos fueron realizados por personal experto.
- Se han utilizado para la determinación de cTnI muestras de plasma en tubo de heparina de litio y para la determinación de hs-cTnT muestras de suero. No obstante, en el laboratorio de urgencias se demostró intercambiabilidad de resultados como práctica clínica habitual entre suero y plasma heparina de litio para cTnI y para Nt-proBNP (estudios internos incluidos en el sistema de aseguramiento de la calidad).
- El tiempo de almacenamiento de las muestras para medición de biomarcadores ha sido variable. La determinación de cTnI y Nt-proBNP se realizó el mismo día de la extracción de la muestra mientras que la de hs-cTnT y galectina-3 fueron congeladas a -80°C durante un tiempo máximo de 12 meses.
- Aunque el tiempo de seguimiento se ha realizado a 2 años, este periodo puede ser insuficiente para observar cardiotoxicidad más tardía y pudiéramos no estar diagnosticando a pacientes con eventos a largo plazo.
- La extracción de las muestras de sangre en las visitas 21 días, 3 meses y 6 meses no siempre coincidieron con el día de la infusión de los fármacos.
- Según los criterios de inclusión, se han podido incluir pacientes con FRCV previos al diagnóstico oncológico. Aunque puede ser considerado como un posible factor de confusión, se ha pretendido reproducir un escenario similar a la vida real donde se ha recogido esta información para considerarla en el análisis final.

4.8. Método estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 23. Adicionalmente se utilizó el programa RStudio versión 1.1463 para realizar gráficas. Se consideró diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0,05$).

4.8.1 Estudio descriptivo

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se consideró conveniente, el análisis descriptivo de variables se representó de forma gráfica como sectores, barras, nube de puntos o BoxPlot.

4.8.2 Estudio univariante

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron principalmente mediante pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas de forma pareada, se realizaron mediante el test no-paramétrico de Wilcoxon.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $n < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. Cuando una de las variables cualitativas expresaba un gradiente, se utilizó la χ^2 de tendencia lineal. La concordancia entre variables cualitativas se midió utilizando la índice kappa. Cuando fue posible se calculó el OR crudo y su IC.

El análisis de correlación entre variables cuantitativas continuas se realizó mediante el coeficiente de correlación "R" de Pearson.

El análisis de supervivencia y las curvas asociadas se realizaron utilizando la metodología de Kaplan y Meier. En este caso los contrastes de hipótesis se realizaron mediante el test del Log-Rank.

El análisis multivariante se realizó mediante modelos de Regresión Logística, con el fin de identificar los factores que definitivamente se asocian de forma independiente con la variable dependiente y la magnitud de su efecto ajustado (mediante OR y su IC95). El método utilizado fue un algoritmo por pasos hacia delante ("Forward Stepwise") basado en la mejora de la Likelihood Ratio LR). La capacidad predictiva de los modelos se evaluó mediante el área bajo la curva ROC y su IC al 95%.

Para el estudio de validez de pruebas diagnósticas se han calculado los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), junto con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. El rendimiento diagnóstico global de las pruebas se evaluó mediante análisis de curvas ROC, midiendo el área bajo la curva y su IC.

5. Resultados

5. Resultados

5.1 Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, antropométricas e historia oncológica actual

Se incluyeron un total de 972 pacientes de los que se retiraron 104 (10,7%). El principal motivo fue por propia decisión del paciente de no continuar en el estudio. Del total de pacientes estudiados (868) un 65,1% fueron remitidos desde el Servicio de Oncología Médica y el 34,9% restante desde el Servicio de Hematología.

En la tabla 4 se muestra las principales variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes.

	Media	Mediana	Min	Max
Edad (años)				
Hombre	55,5 ± 18,20	56,0	18	89
Mujer	55,6 ± 13,89	58,0	18	88
Peso (kg)				
Hombre	75,27 ± 12,67	172,0	40	120
Mujer	66,05 ± 12,36	160,0	37	137
Talla (cm)				
Hombre	172,18 ± 7,74	25,4	150	190
Mujer	160,45 ± 7,02	24,8	118	184
IMC (kg/ m²)				
Hombre	25,44 ± 4,01	1,88	11,8	40,1
Mujer	25,71 ± 4,86	1,67	16,3	57
BSA (m²)				
Hombre	1,88 ± 0,16	1,88	1,49	2,32
Mujer	1,69 ± 0,15	1,67	1,06	2,25

IMC: índice de masa corporal; BSA: área de superficie corporal

Tabla 4. Variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes

Los diagnósticos de cáncer se distribuyeron de la siguiente forma: 514 (59,4%) correspondieron a cáncer de mama, 187 (21,6%) LNH, 60 (6,9%) EH, 66 (7,6%) leucemia aguda mieloide o linfoide (LAM o LAL), 10 (1,2%) cáncer colorrectal, 4 (0,5%) mieloma y 43 (5,0%) otros tumores (tiroides, hepatocarcinoma, endometrio, pulmón y sarcoma entre otros). Hubo 16 pacientes en los que se diagnosticaron dos tumores en el momento de inclusión.

El 39,3% de los pacientes fueron sometidos a cirugía. De los 514 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, 463 (90,1%) recibieron RT, de los cuales 218 (47%) fue en la mama derecha, 228 (49,2%) en la izquierda y 18 (3,9%) bilateral. La RT en mediastino fue indicada en 30 pacientes de los cuales 6 (20%) correspondían con diagnóstico de LNH y 24 (80%) con EH.

En relación al tratamiento quimioterápico, un 92,1% recibieron agentes alquilantes, 87,8% antraciclinas, 58% taxanos, 39,8% antimetabolitos, 39,3% anticuerpos monoclonales, 31,1% alcaloides de la vinca, 1,6% inhibidores de la tirosín kinasa, 1% inhibidores de la angiogénesis y un 24,1% otros fármacos quimioterápicos como bleomicina, etopósido y metotrexato entre otros (Tabla 5).

5.2 Análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica

Se recogieron los datos de los FRCV en el momento de la inclusión en el estudio que pudieran guardar relación con la predisposición de desarrollo de patología cardiovascular y se calculó su prevalencia (Tabla 6). Adicionalmente se recogieron datos de aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento cardiovascular, 159 (18,3%) pacientes recibían tratamiento con estatinas lo que supone que el 70,9% de los pacientes con dislipemia estaban bajo tratamiento. Un total de 265 (30,7%) pacientes recibieron tratamiento con IECA de los cuales 20,2% (175) se encontraban en tratamiento en el momento de inclusión y 155 (17,9%) recibieron tratamiento con betabloqueantes, de los cuales 7,95% (69) lo recibían antes de comenzar el tratamiento.

	N	Mín (mg/m ²)	Máx (mg/m ²)	Mediana (mg/m ²)
Alquilantes				
Ciclofosfamida	677 (78,2%)	584,0	20064,0	4152
Carboplatino	70 (8,1%)	600,0	6240,0	2687,4
Dacarbicina	49 (5,7%)	2248,0	12000,0	7342,0
Busulfán	41 (4,8%)	200,0	1190,4	579,2
Melfalán	41 (4,8%)	100,0	747,9	263,2
Cisplatino	37 (4,3%)	86,0	872,0	489,0
Antraciclinas				
Epirrubicina	413 (47,9%)	90,0	1020,0	540,0
Adriamicina	248 (28,7%)	36,5	643,5	440,0
Doxorubicina lipos.	39 (4,5%)	10,0	1920,0	348,0
Mitoxantrona	20 (2,3%)	14,0	100,0	49,0
Daunorubicina	10 (1,2%)	258,3	489,6	340,7
Taxanos				
Paclitaxel	441 (51,3%)	113,0	9100,0	1224,0
Docetaxel	91 (10,6%)	100,0	1397,0	630,0
Antimetabolitos				
Fluorouracilo	141 (16,3%)	948,0	133560,0	3960,0
Citarabina	134 (15,5%)	30,0	120828,0	15075,0
Gemcitabina	51 (5,9%)	1280,0	102600,0	10350,0
Capecitabina	49 (5,7%)	1800,0	581000,0	84000,0
Fludarabina	44 (5,1%)	96,0	819,0	288,0
Azacitidina	30 (3,5%)	378,0	38290	3906,0
Ac Monoclonales				
Rituximab	169 (21,9%)	525,0	20762,5	4500,0
Trastuzumab	152 (17,6%)	1008,0	76336,0	8362,0
Alcaloides de la Vinca				
Vincristina	190 (21,9%)	1,0	48,0	12,0
Vinblastina	54 (6,3%)	36,0	154,4	105,6
Vinorelbina	31 (3,6%)	32,0	4239,6	600,0
Vindesina	8 (0,9%)	4,8	16,5	10,0
Inhibidores Tirosín Kinasa				
Lapatinib	5 (0,6%)	35000,0	140000,0	70000,0
Imatinib	4 (0,5%)	6000,0	87000,0	45000,0

Tabla 5. Fármacos quimioterápicos y dosis acumuladas recibidas de los pacientes incluidos en el estudio

FRCV	% casos
Hábito tabáquico	257 (30,3 %)
Sedentarismo	102 (12,0 %)
Dieta no cardiovascular	92 (11,0 %)
Hipertensión	203 (24,0 %)
Diabetes	68 (8 %)
Dislipemia	224 (26,6 %)

Tabla 6. Principales factores de riesgo cardiovascular estudiados en el momento de inclusión en el estudio

Para la evaluación de la historia cardiovascular de los pacientes incluidos en el estudio se realizó un examen clínico en el momento de la inclusión. Los antecedentes de enfermedad cardiovascular se muestran en la tabla 7.

	% casos
Enfermedad CV previa	85 (9,9%)
Cardiopatía isquémica:	26 (31,7%)
IAM	14 (52%)
Insuficiencia cardíaca	8 (9,8 %)
Disf. ventricular asintomática	9 (11 %)
Arritmias	22 (26,8%)
Valvulopatía	15 (18,3%)
Cardiopatía congénita	2 (2,4%)
Enfermedad vascular periférica	7 (8,5%)

Tabla 7. Antecedentes de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión en el estudio

También se recogieron los datos de los antecedentes oncológicos de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio. Un total de 96 pacientes (11,3%) presentaban historia oncológica previa. Los tipos de tumores más frecuentes fueron: 44 (45,8%) cáncer de mama, 16 (16,7%) linfomas y el resto 36 (37,5%) a otros tumores como cáncer de próstata, renal, hepático, leucemias, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico entre otros.

5.3 Cardiotoxicidad en función de criterios clínicos y de pruebas de imagen

La cardiotoxicidad se determinó utilizando 3 criterios diferentes: el considerado de referencia basado en datos de síntomas y signos clínicos de IC y manifestación de patologías cardíacas (criterios clínicos) y 2 basados en pruebas de imagen en función del resultado de la FEVI y de SLG que se recogieron en cada visita.

En base al criterio clínico la incidencia de cardiotoxicidad fue del 2,5% (22 pacientes). La patología cardíaca desarrollada en todos los casos fue la IC. De los pacientes diagnosticados de cardiotoxicidad clínica la mayoría (54,5%) la desarrollaron al final del estudio (a partir de la visita de 18 meses). De los 22 pacientes, 20 (91%) fueron diagnosticados de tumores hematológicos (55% LNH, 25% LAM, 10% EH), uno (4,5%) de cáncer de mama y uno (4,5%) de sarcoma.

La incidencia de cardiotoxicidad por pruebas de imagen según la FEVI fue del 8,4% (73), de los cuales 43 (58,9%) fueron diagnosticados de tumores hematológicos (69,7% LNH, 23,3% LAM, 7% EH), 27 (37%) de cáncer de mama y 3 (4,1%) corresponden a otros diagnósticos. Por otra parte, la incidencia de cardiotoxicidad basada en el SLG fue del 28,6% (248). De ellos 93 (37,5%) fueron pacientes con tumores hematológicos (62,4% LNH, 17,2% LAM, 15,1% EH, 4,3% LAL y 1% mieloma), 149 (60,1%) con cáncer de mama y 6 (2,4%) fueron diagnosticados de otros tumores.

Comparamos la cardiotoxicidad clínica considerada como *gold estándar* frente a la cardiotoxicidad definida por pruebas de imagen tanto por la FEVI como el SLG. Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se muestran en la tabla 8. Se observó una mala concordancia entre los dos criterios para el diagnóstico de cardiotoxicidad con un IK de 0,376 y 0,068 respectivamente.

	S (IC95)	E (IC95)	VPN (IC95)	VPP (IC95)
Ctx FEVI	86,4% (72,1-100)	93,6% (91,8-95)	99,6% (99-100)	26% (16-36)
Ctx SLG	68,2% (48,7-87,7)	72,4% (68,7-74,8)	98,9% (98-100)	6% (3-9)

Ctx: cardiotoxicidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global

Tabla 8. Cálculo sensibilidad, especificidad y VP entre cardiotoxicidad clínica y por imagen

5.4 Relación entre variables sociodemográficas y antropométricas, y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

Analizamos las principales variables sociodemográficas y antropométricas recogidas para intentar establecer una relación causal con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad, el peso y BSA (Tabla 9). Los mayores de 65 años presentaron un odds ratio (OR) de 2,4 (IC: (1,03- 5,62)).

		N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Edad	No ctx	846	55,42	14,84	15,0	89,0	0,034*
	Ctx	22	61,77	12,72	31,0	81,0	
Peso	No ctx	843	67,78	12,98	37,0	137,0	0,023*
	Ctx	22	73,00	11,57	50,0	90,0	
Talla	No ctx	843	162,69	8,54	118,0	190,0	0,110
	Ctx	22	165,64	8,49	150,0	185,0	
IMC	No ctx	843	25,63	4,71	11,8	57,0	0,173
	Ctx	22	26,66	4,28	19,8	34,3	
BSA	No ctx	822	1,72	0,17	1,06	2,32	0,018*
	Ctx	22	1,80	0,16	1,49	2,14	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad; IMC: índice de masa corporal; BSA: área de superficie corporal

Tabla 9. Variables sociodemográficas y antropométricas en función de la cardiotoxicidad clínica

5.5 Relación entre factores de riesgo cardiovascular, tratamiento cardiovascular y antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

En la tabla 10 se recogen los resultados de la prevalencia de los FRCV en los dos grupos de pacientes encontrándose diferencias estadísticamente significativas sólo con el hábito tabáquico. Los pacientes que fumaban presentan un riesgo relativo de 2,36 (IC95: (1,01 - 5,52)) veces superior para desarrollar cardiotoxicidad clínica respecto a los no fumadores. Todos los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica recibieron tratamiento con IECA y/o betabloqueantes durante el estudio. En un 90,9% (20) se instauró el tratamiento con IECA, de los cuales 4 (20%) lo recibían antes de la inclusión en el estudio y en los 16 (80%) restantes se instauró una vez comenzada la quimioterapia. Respecto al tratamiento con betabloqueantes, se pautó en 9 (40,9%) pacientes con cardiotoxicidad clínica, de ellos en 7 (77,8%) se inició durante el tratamiento quimioterápico y los otros 2 (22,2%) ya lo recibían antes del inicio del estudio. Un total de 5 pacientes (22,7%) se encontraban bajo tratamiento con alguno de estos fármacos en el momento de inclusión. De los pacientes que recibían tratamiento con estatinas, 8 (5%) desarrollaron cardiotoxicidad clínica.

	No ctx	Ctx	p
Tabaquismo	246 (29,7%)	11 (50%)	0,041*
Dieta	91 (11,2%)	1 (5%)	0,384
Sedentarismo	98 (11,9%)	4 (19%)	0,318
Diabetes	65 (7,9%)	3 (13,6%)	0,327
Hipercolesterolemia	217 (26,4%)	7 (31,8%)	0,570
Hipertensión	199 (24,1%)	4 (18,2%)	0,520

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 10. Pacientes que presentan FRCV en función de la cardiotoxicidad clínica

De los 85 (9,8%) pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio la incidencia de cardiotoxicidad fue del 5,9% (5). Se evidenció que existía una relación estadísticamente significativa (p=0,040) con un OR de 2,8 (IC95: (1,01 - 7,79)) con el desarrollo de cardiotoxicidad.

Un total de 96 (11,1%) pacientes presentaban antecedentes de cáncer previo a la inclusión en el estudio, y en ellos la incidencia de cardiotoxicidad fue del 8,3% (8) siendo estadísticamente significativa ($p=0,002$) para el desarrollo de cardiotoxicidad con un riesgo relativo de 4,89 (IC95: (1,96 - 11,98)).

5.6 Relación entre cáncer actual y el tratamiento oncológico recibido con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

Analizamos los fármacos quimioterápicos más utilizados y su relación con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Dentro de los agentes alquilantes, la ciclofosfamida fue el fármaco más utilizado (78,2% entre los diferentes esquemas quimioterápicos), aunque no se observó que existiera relación con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Respecto a las antraciclinas, se recogieron las dosis acumuladas de los pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica, siendo superiores en el grupo que desarrolló cardiotoxicidad, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Dado que el diagnóstico más frecuente entre los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica fue el LNH, se analizó la influencia de los diferentes fármacos incluidos en el esquema R-CHOP (rituximab-vincristina-ciclofosfamida-adriamicina) utilizado para el tratamiento de estos pacientes y sus asociaciones. La administración de rituximab y vincristina presentaron un OR de 2,77 (IC95: (1,51 - 4,84)) y 6,37 (IC95: (2,68 - 15,17)) respectivamente. Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos casos ($p=0,001$ y $p<0,001$ respectivamente). La asociación de ciclofosfamida y adriamicina mostró un OR 4,10 (IC95: (1,71 - 9,79)) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

También analizamos la asociación de antraciclinas con trastuzumab en el desarrollo de cardiotoxicidad clínica pero no se encontraron diferencias significativas.

En relación con el tratamiento radioterápico, de los 22 pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica, en 2 casos lo recibieron. Uno de ellos

presentaba un diagnóstico de LNH habiendo recibido RT en mediastino y el otro correspondió con el único paciente con diagnóstico de cáncer de mama y recibió RT en la mama derecha.

		Media (mg/m ²)	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Adriamicina	No ctx	436,0	145,77	36,5	643,5	0,527
	Ctx	507,0	183,03	86,5	588,0	
Doxorrubicina liposomal	No ctx	335,0	323,82	10,0	1790,0	0,175
	Ctx	498,0	588,56	121,0	1920,0	
Epirubicina	No ctx	540,0	103,24	90,0	1020,0	0,265
	Ctx	642,0	152,74	534,0	750,0	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 11. Dosis medias de antraciclinas en grupos con y sin cardiotoxicidad

5.7 Análisis de marcadores cardíacos y otros parámetros de laboratorio en el momento de inclusión en el estudio y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

Se realizaron determinaciones de marcadores cardíacos Nt-proBNP, cTnI, hs-cTnT y galectina-3, esta última sólo en un subgrupo de pacientes consecutivos en el momento de inclusión en el estudio. Adicionalmente, se analizaron otros parámetros de laboratorio bioquímicos y hematológicos antes de comenzar con el tratamiento antineoplásico. En la tabla 12 se comparan las concentraciones de estas magnitudes en los pacientes en función del desarrollo de cardiotoxicidad clínica en el momento de inclusión.

5.8 Marcadores cardíacos durante el seguimiento en relación con la aparición de cardiotoxicidad clínica

El número de determinaciones de marcadores cardíacos para cada paciente a lo largo del seguimiento fue de 14,4. Analizamos los resultados de las concentraciones medias de hs-cTnT en cada una de las visitas del estudio en función de la cardiotoxicidad clínica que se muestran en la tabla 13 y figura 2.

		N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Nt-proBNP (pg/mL)	No ctx	535	300,54	899,00	5	8890	0,001*
	Ctx	13	2278,54	6416,99	29	23606	
cTnI (pg/mL)	No ctx	531	24,53	162,69	15	3740	0,021*
	Ctx	13	21,54	18,07	15	80	
hs-cTnT (pg/mL)	No ctx	519	7,26	15,75	3,00	331,90	0,010*
	Ctx	13	10,72	11,14	3,00	46,58	
Gal-3 (ng/mL)	No ctx	175	15,16	5,11	6,70	39,40	0,142
	ctx	4	18,03	4,33	14,60	23,70	
Crea (mg/dL)	No ctx	412	0,81	0,23	0,33	2,10	0,073
	Ctx	6	1,05	0,37	0,51	1,48	
TFG (mL/min)	No ctx	344	81,48	20,56	30,80	163,00	0,156
	Ctx	5	69,20	21,22	47,00	101,00	
Glu (mg/dL)	No ctx	412	101	21,90	61	327	0,620
	Ctx	6	135	95,44	89	329	
Hb (g/dL)	No ctx	534	12,88	1,76	6,6	17,3	0,005*
	Ctx	13	11,25	2,25	7,8	15,1	
PCR (mg/L)	No ctx	529	18,28	41,91	0,74	313,00	0,006*
	Ctx	13	29,44	48,32	2,90	137,50	
T-col (mg/dL)	No ctx	517	195	46,21	50	374	0,008*
	Ctx	10	149	52,08	84	244	
c-LDL (mg/dL)	No ctx	497	123	41,20	4	426	0,010*
	Ctx	10	87	38,36	35	151	
c-HDL (mg/dL)	No ctx	498	56	24,88	5	193	0,042*
	Ctx	10	41	20,59	17	78	
Tg (mg/dL)	No ctx	496	111	68,89	15	510	0,248
	Ctx	10	145	115,49	33	446	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad; Gal-3: galectina-3, Crea: creatinina, TFG: tasa filtración glomerular, Glu: glucosa, Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva, T-col: colesterol total, c-LDL: colesterol LDL, c-HDL: colesterol HDL, Tg: triglicéridos

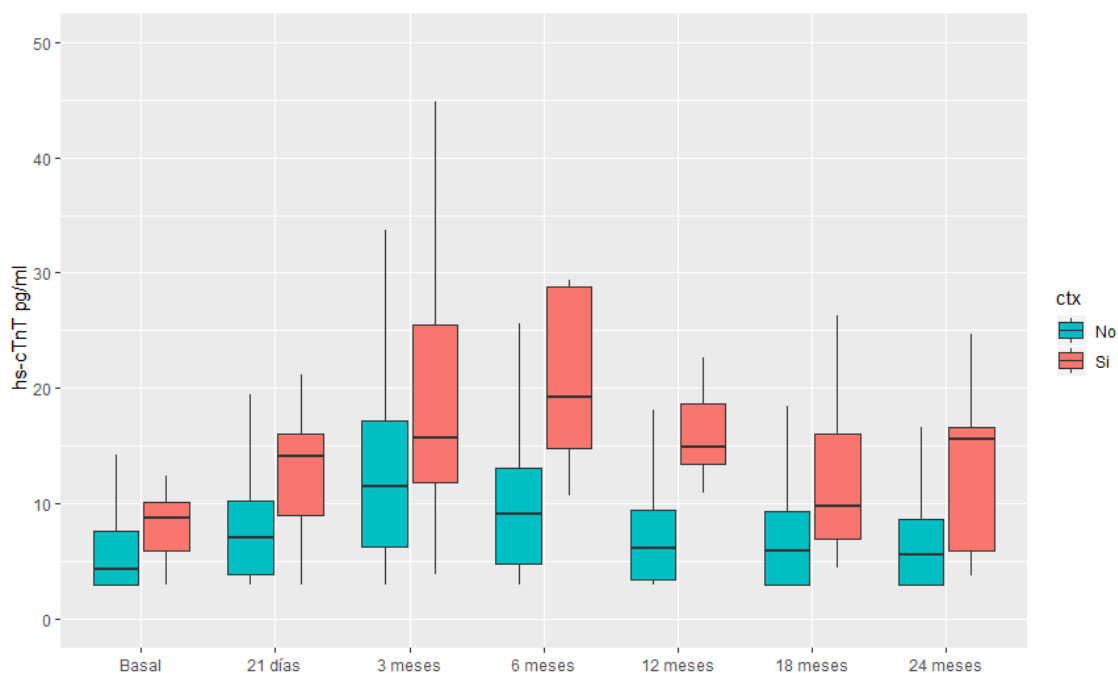
Tabla 12. Biomarcadores cardíacos y otras pruebas de laboratorio en el momento de inclusión en el estudio (visita basal) en función de la cardiotoxicidad clínica

La media de la concentración de hs-cTnT en todas las visitas fue superior en el grupo de pacientes que desarrolló cardiotoxicidad clínica, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en todas las visitas del estudio a excepción de la de los 3 meses (Tabla 13).

hs-cTnT (pg/mL)		Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No ctx	7,26	15,75	3,00	331,90	0,010*
	Ctx	10,72	11,14	3,00	46,58	
21 días	No ctx	8,49	6,83	3,00	69,51	0,002*
	Ctx	12,57	5,59	3,00	21,17	
3 meses	No ctx	13,39	10,40	3,00	109,00	0,055
	Ctx	20,99	16,10	3,87	57,41	
6 meses	No ctx	11,01	9,95	3,00	115,30	<0,001*
	Ctx	272,68	928,79	10,70	3499,00	
12 meses	No ctx	7,39	4,96	3,00	34,05	<0,001*
	Ctx	16,67	5,06	10,92	28,78	
18 meses	No ctx	7,34	6,15	3,00	83,48	0,018*
	Ctx	12,28	7,51	4,39	26,32	
24 meses	No ctx	7,02	5,67	3,00	41,33	0,003*
	Ctx	13,13	7,15	3,76	24,67	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 13. Concentraciones medias de hs-cTnT a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica



Se han eliminado algunos resultados de concentraciones muy elevadas con objeto de mejorar la visualización gráfica

Figura 2. Representación gráfica de las concentraciones medias de hs-cTnT a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Al analizar la evolución de la media de las concentraciones observamos que se produce un incremento desde el nivel basal hasta alcanzar una concentración media máxima a los 6 meses en ambos grupos observándose una disminución de las concentraciones en las visitas posteriores.

Comparamos los resultados de hs-cTnT entre la visita basal y las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica. En ambos grupos se evidencia un aumento de las concentraciones en todas las visitas salvo la visita basal - 21 días en el grupo con cardiotoxicidad clínica y basal - 24 meses en el grupo sin cardiotoxicidad (Tabla 14).

hs-cTnT (pg/mL)		Media de la diferencia	Desviación estándar	IC 95%		p
B – 21 d	No ctx	-2,11	16,57	-3,75	-0,46	0,012*
	Ctx	1,11	14,03	-11,86	14,10	0,498
B – 3 m	No ctx	-6,24	19,21	-8,15	-4,33	<0,001*
	Ctx	-14,65	20,70	-33,80	4,49	0,091
B – 6 m	No ctx	-4,21	19,69	-6,28	-2,31	<0,001*
	Ctx	-20,71	27,40	-46,05	4,64	0,018*
B – 12 m	No ctx	-0,66	17,41	-2,43	1,12	0,468
	Ctx	-1,90	17,04	-17,66	13,86	0,310
B – 18 m	No ctx	-0,92	19,00	-2,96	1,11	0,373
	Ctx	-2,99	3,93	-7,88	1,89	0,043*
B – 24 m	No ctx	0,04	18,99	-2,08	2,17	0,967
	Ctx	-3,05	5,77	-10,21	4,11	0,225

*p<0,05

Tabla 14. Comparación de resultados de hs-cTnT entre la visita basal (B) frente a las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Los resultados de la medición de cTnI con un ensayo convencional se muestran en la tabla 15 y figura 3. De igual forma observamos que se produce un pico de concentración máximo en la visita de los 6 meses en ambos grupos. La concentración media fue superior en el grupo de cardiotoxicidad clínica en todas las visitas exceptuando el momento de inclusión y a los 24 meses (Tabla 15 y figura 3). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas exceptuando a los 3 y 18 meses.

De la misma forma comparamos los resultados de cTnI entre la visita basal frente a las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica. Se observó que a pesar de que en el grupo de pacientes con cardiotoxicidad se produjo un aumento de las concentraciones en todas las visitas respecto a la basal a excepción de la de los 18 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16).

cTnI (pg/mL)		N	Media	Desviación estándar	Mín	Máy	p
Basal	No ctx	531	24,53	162,69	15	3740	0,021*
	Ctx	13	21,54	18,07	15	80	
21 días	No ctx	636	17,82	14,32	15	260	0,048*
	Ctx	13	20,38	10,50	15	50	
3 meses	No ctx	613	27,82	33,35	15	370	0,548
	Ctx	12	29,17	25,84	15	100	
6 meses	No ctx	627	25,08	40,52	15	590	0,008*
	Ctx	15	2152,33	8182,59	15	31730	
12 meses	No ctx	618	16,71	8,47	15	150	0,001*
	Ctx	15	29,33	29,57	15	110	
18 meses	No ctx	579	16,81	21,40	15	510	0,511
	Ctx	8	15,63	1,77	15	20	
24 meses	No ctx	515	20,18	88,33	15	2010	<0,001*
	Ctx	9	16,67	2,50	15	20	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 15. Concentraciones medias de cTnI a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Los resultados de Nt-proBNP a lo largo de los 24 meses de seguimiento en ambos grupos de pacientes se muestran en la tabla 17. La concentración media fue superior en el grupo de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica en todas las visitas encontrándose en todas ellas diferencias estadísticamente significativas. En la figura 4 se representan gráficamente las concentraciones de Nt-proBNP de ambos grupos y en las diferentes visitas.

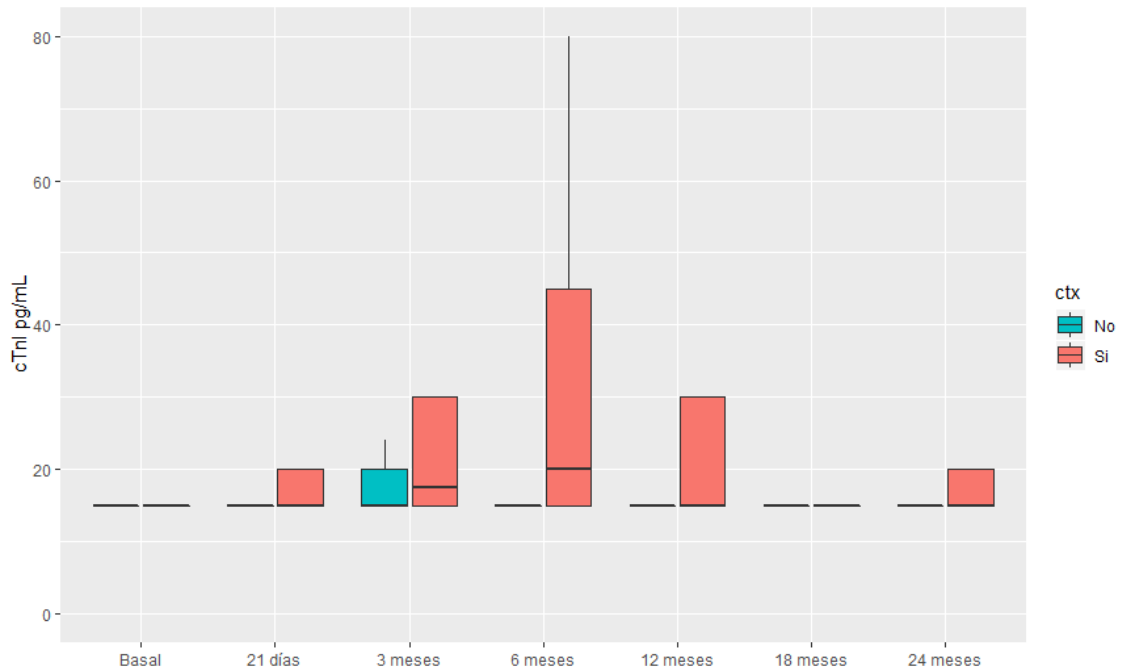


Figura 3. Representación gráfica de las concentraciones medias de cTnI a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

cTnI (pg/mL)		Media de la diferencia	Desviación estándar	IC 95%		p
B – 21 d	No ctx	7,70	186,01	-10,63	26,03	0,409
	Ctx	-0,83	9,70	-11,02	9,35	0,842
B – 3 m	No ctx	-0,33	193,42	-19,66	19,00	0,973
	Ctx	-18,57	33,88	-49,90	12,76	0,197
B – 6 m	No ctx	1,22	192,42	-17,84	20,28	0,900
	Ctx	-36,25	71,60	-96,11	23,61	0,195
B – 12 m	No ctx	10,12	190,06	-8,87	29,12	0,295
	Ctx	-3,89	34,35	-30,29	22,51	0,743
B – 18 m	No ctx	9,69	197,28	-10,59	29,97	0,348
	Ctx	0	0	-	-	-
B – 24 m	No ctx	11,61	203,67	-10,18	33,40	0,296
	Ctx	-1,00	2,24	-3,78	1,78	0,374

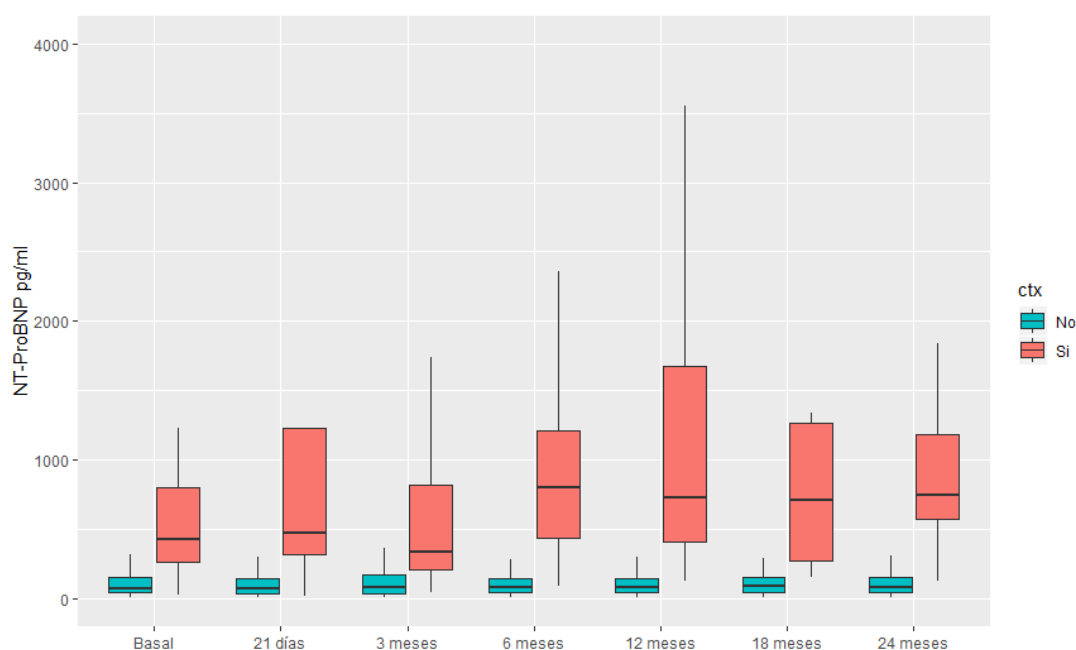
*p<0,05

Tabla 16. Comparación de resultados de cTnI entre la visita basal (B) frente a las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Nt-proBNP (pg/mL)		N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No ctx	535	300,54	899,00	5	8890	<0,001*
	Ctx	13	2278,54	6416,99	29	23606	
21 días	No ctx	657	210,01	555,65	5	8836	<0,001*
	Ctx	13	2967,38	6886,84	21	25290	
3 meses	No ctx	630	220,64	552,53	6	7003	0,001*
	Ctx	12	800,83	1167,23	50	4129	
6 meses	No ctx	637	168,56	492,81	7	10414	<0,001*
	Ctx	15	1567,87	2443,26	92	9926	
12 meses	No ctx	626	178,17	438,64	5	5543	<0,001*
	Ctx	15	1328,27	1499,53	123	5620	
18 meses	No ctx	579	145,97	258,77	6	3199	<0,001*
	Ctx	8	960,63	956,92	158	3043	
24 meses	No ctx	515	159,95	291,89	5	3375	<0,001*
	Ctx	9	1175,89	1244,92	131	4183	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 17. Concentraciones de Nt-proBNP a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica



Se han eliminado algunos resultados de concentraciones muy elevadas con objeto de mejorar la visualización gráfica

Figura 4. Representación gráfica de las concentraciones medias de Nt-proBNP a lo largo del seguimiento entre los grupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica

En un subgrupo de 190 pacientes seleccionados de forma consecutiva se midió galectina-3 en suero cuyos resultados se muestran en la tabla 18 y figura 5. Observamos que, aunque la concentración de galectina-3 fue superior en el grupo de pacientes que desarrolló cardiotoxicidad clínica en todas las visitas incluida la basal, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la visita de los 18 meses ($p= 0,042$). De todos los pacientes estudiados, 13 (6,84%) presentaron concentraciones por encima del punto de corte (mujeres 28,7 ng/mL y hombres 26,1 ng/mL) en algún momento del estudio. En 17 (8,95%) se produjo un incremento superior al 20% respecto al basal en la visita 18 o 24 meses y de éstos 1 paciente (5,9%) desarrolló cardiotoxicidad.

Galectina-3 (ng/mL)		N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No ctx	175	15,16	5,11	6,70	39,40	0,142
	Ctx	4	18,03	4,33	14,60	23,70	
21 días	No ctx	29	16,00	5,92	10,00	40,50	0,072
	Ctx	5	22,20	11,76	15,10	43,10	
3 meses	No ctx	21	18,07	8,84	8,10	39,40	0,580
	Ctx	5	20,66	11,87	8,50	40,40	
6 meses	No ctx	25	13,78	5,47	1,30	25,80	0,134
	Ctx	6	17,33	5,88	9,50	27,40	
12 meses	No ctx	184	14,39	4,46	7,00	38,30	0,592
	Ctx	6	15,33	4,45	10,80	22,50	
18 meses	No ctx	81	14,12	3,78	7,50	28,40	0,044*
	Ctx	3	22,03	7,56	14,30	29,40	
24 meses	No ctx	113	14,88	4,23	8,20	29,40	0,189
	Ctx	4	21,12	11,26	11,40	37,40	

* $p<0,05$; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 18. Resultados de galectina-3 durante seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

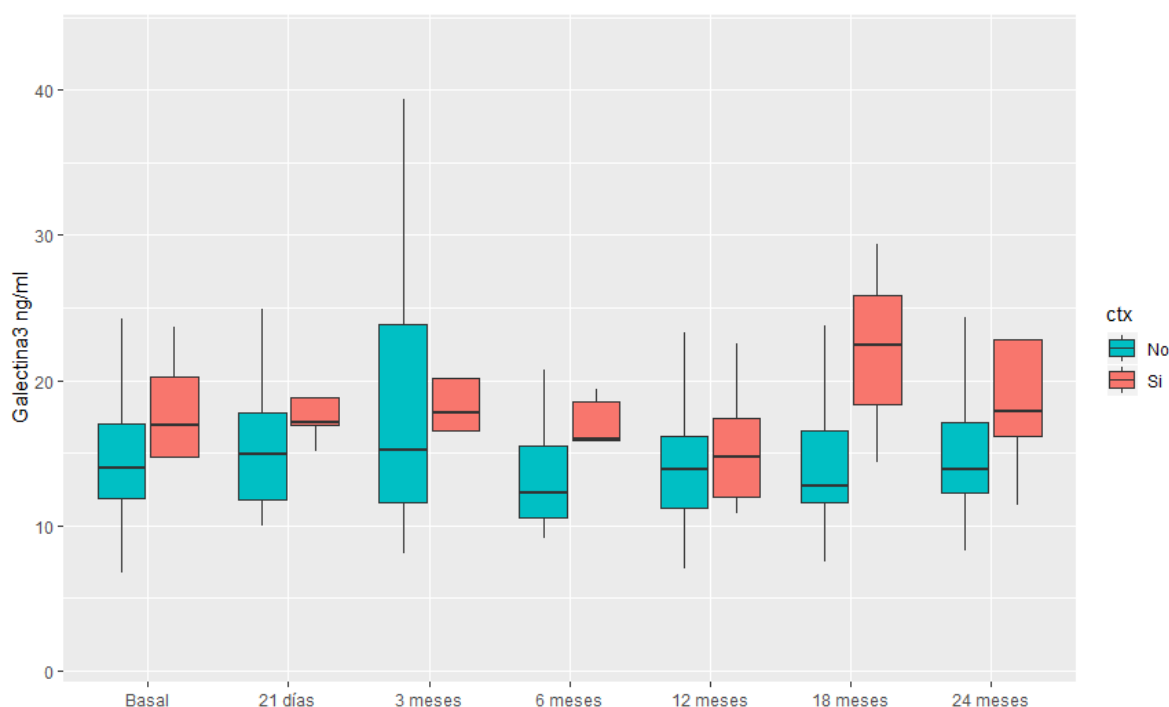


Figura 5. Representación gráfica de las concentraciones medias de galectina-3 a lo largo del seguimiento a 24 meses entre los grupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica

Al comparar los resultados de galectina-3 entre la visita basal frente a las visitas 12, 18 y 24 meses en los pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica observamos que los pacientes con cardiotoxicidad mostraron concentraciones superiores de galectina-3 respecto a la basal en la visita de 18 y 24 meses, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 19).

Galectina-3 (ng/mL)		Media de la diferencia	Desviación estándar	IC 95%		p
B – 12 m	No ctx	1,02	4,02	0,37	1,68	0,003*
	Ctx	2,35	2,31	-1,32	6,02	0,144
B – 18 m	No ctx	0,02	2,69	-0,62	0,67	0,940
	Ctx	-4,50	1,70	-19,75	10,75	0,180
B – 24 m	No ctx	0,83	4,80	-0,16	1,81	0,101
	Ctx	-3,00	9,28	-26,09	20,02	1,000

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 19. Comparación de resultados de galectina-3 entre la visita basal (B) y las visitas 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Se calculó el porcentaje de resultados de hs-cTnT y cTnI que superaban el valor del p99 de la población de referencia (punto de corte para diagnóstico de SCA) y el punto de corte para Nt-proBNP en algún momento del estudio. Para ello utilizamos el valor del p99 para hs-cTnT por género (9 pg/mL mujeres y 16 pg/mL hombres), el valor global del p99 para cTnI (45 pg/mL) y para Nt-proBNP se consideraron los puntos de corte en función de la edad (<75 años 125 pg/mL y >75 años 450 pg/mL). Encontramos que en un 19,1% de pacientes para cTnI, 58,7% para hs-cTnT y 56,8% para Nt-proBNP los resultados estaban por encima del punto de corte en algún momento del estudio. En el momento de inclusión un 2,6% presentaban concentraciones superiores al p99 para cTnI, 6,6% para hs-cTnT y 18,6% para Nt-proBNP. En la figura 6 se muestran los porcentajes desglosados por visitas.

Un 68,6% (579) de pacientes presentaron al menos un resultado positivo de alguno de los biomarcadores (hs-cTnT, cTnI o Nt-proBNP) a lo largo del seguimiento. En la tabla 20 se muestran los porcentajes de pacientes con un resultado positivo de alguno de los biomarcadores cardíacos por visita.

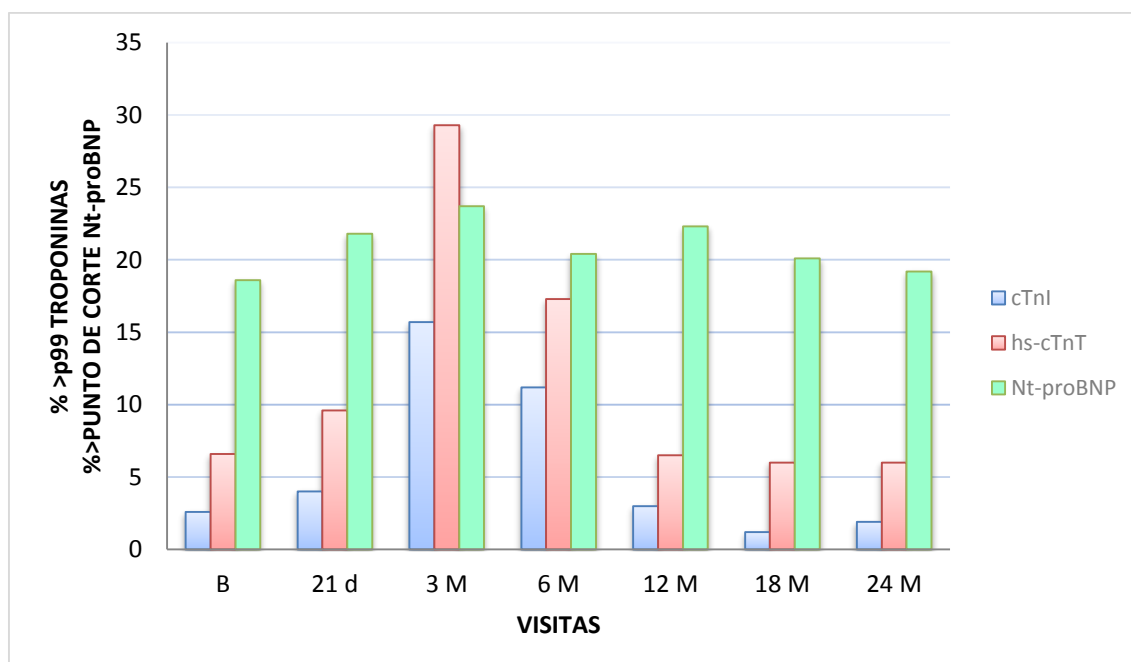


Figura 6. Porcentaje de resultados de troponina (cTnI y hs-cTnT) y Nt-proBNP por encima del punto de corte para cada visita

Visitas	cTnI o hs-cTnT o Nt-proBNP
Cualquier momento	68,6% (579)
Basal	31,2% (173)
21 días	32,9% (221)
3 meses	50,4% (326)
6 meses	37,4% (245)
12 meses	33,4% (217)
18 meses	33,3% (197)
24 meses	34,5% (182)

Tabla 20. Porcentaje de pacientes con algún biomarcador de lesión o función superior al punto de corte en cada visita

Teniendo en cuenta los resultados de los biomarcadores, se crearon 3 variables (hs-cTnT, Nt-proBNP y una combinación de ambas hs-cTnT/ Nt-proBNP) recodificadas como positivo o negativo en función de que en cualquier momento entre la visita 21 días y 6 meses los resultados fueran superiores al punto de corte establecido anteriormente mencionado. La variable combinada se consideró como positiva siempre que una o las dos lo fuera. Al estratificar estos datos en dos grupos por edad (<65 años y <75 años) se observó que los resultados fueron comparables.

En la tabla 21 se muestran los resultados de la sensibilidad, especificidad y VPP y VPN de los pacientes con alguna determinación positiva frente a los que no, considerando las determinaciones realizadas sólo durante las 3 primeras visitas del tratamiento quimioterápico (21 días, 3 y 6 meses).

	S (IC95)	E (IC95)	VPN (IC95)	VPP (IC95)	P
hs-cTnT	60% (38,5-81,5)	69,7% (66,5-72,9)	98,6% (97,6-99,6)	5,8% (2,2-7,4)	0,007*
Nt-proBNP	84,2% (67,8-100)	57,5% (54,1-60,9)	99,3% (98,6-100)	4,5% (2,4-6,7)	0,001*
Nt-proBNP / hs-cTnT	94,7% (84,6-100)	45,5% (42,2-49)	99,7% (99,1-100)	4% (2,2-5,8)	<0,001*

*p<0,05

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los biomarcadores durante el tratamiento quimioterápico (21 días y 6 meses) para la predicción de cardiotoxicidad clínica

Adicionalmente, calculamos el porcentaje de pacientes que presentaron algún valor por encima del punto de corte de biomarcadores cardíacos (lesión y/o función) junto con un valor alterado de la FEVI (<53%). Un 69,3% (585) de los pacientes presentaron algún resultado alterado de biomarcadores o prueba de imagen.

A la vista de los resultados y teniendo en cuenta las alteraciones en las concentraciones de los marcadores cardíacos observadas principalmente durante las primeras visitas del estudio, calculamos el valor máximo, mínimo, media y diferencia entre el valor máximo y mínimo para hs-cTnT, Nt-proBNP y cTnI entre las visitas 21 días y 6 meses en ambos grupos de pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables para Nt-proBNP, para hs-cTnT en el valor máximo, mínimo y media y en el valor máximo, media y diferencia entre ambos para cTnI. Los resultados se muestran en la tabla 22.

En la figura 7 se representa gráficamente la curva ROC del valor máximo y la media de Nt-proBNP entre las visitas 21 días y 6 meses para evaluar la capacidad predictiva del desarrollo de cardiotoxicidad clínica siendo las áreas bajo la curva de 0,878 (IC95: (0,79 - 0,96)) y 0,886 (IC95: (0,80 - 0,97)) respectivamente.

5.9 Comparación entre troponina I medida mediante ensayo convencional y troponina T medida mediante ensayo de alta sensibilidad

Calculamos el porcentaje de resultados de troponina con un valor superior al límite de detección de la técnica (LoD) para ambos ensayos (15 pg/mL cTnI convencional y 3 pg/mL para hs-cTnT). Los resultados se muestran en la tabla 23. En todas las visitas el porcentaje de pacientes con resultados de troponina por encima del LoD fue claramente superior cuando se usó el método de alta sensibilidad.

VALOR (21d- 6m) (pg/mL)		Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Mín hs-cTnT	No ctx	7,79	5,88	3,00	8,21	<0,001*
	Ctx	12,27	5,12	3,00	14,67	
Máx hs-cTnT	No ctx	14,37	11,77	3,00	15,20	0,001*
	Ctx	196,94	777,42	3,05	560,78	
Med hs-cTnT	No ctx	10,80	7,63	3,00	11,33	<0,001*
	Ctx	75,69	257,44	3,05	196,18	
Dif min- max hs-cTnT	No ctx	6,58	9,51	0,00	7,25	0,995
	ctx	184,66	779,62	0,00	549,53	
Mín Nt- proBNP	No ctx	130,24	330,13	5,00	153,29	<0,001*
	Ctx	561,37	732,78	21,00	914,55	
Máx Nt-proBNP	No ctx	305,95	751,70	8,00	358,45	<0,001*
	Ctx	3119,89	5866,65	58,00	5947,53	
Med Nt-proBNP	No ctx	208,18	459,10	7,00	240,24	<0,001*
	Ctx	1580,29	2278,86	39,50	2678,66	
Dif min- max Nt-proBNP	No ctx	175,72	619,64	0,00	218,99	0,006*
	Ctx	2558,53	5897,61	0,00	5401,08	
Mín cTnl	No ctx	17,59	17,26	15,00	370,00	0,189
	Ctx	17,63	8,06	15,00	50,00	
Máx cTnl	No ctx	30,70	43,49	15,00	590,00	0,014*
	Ctx	1708,95	7270,08	15,00	31730,00	
Media cTnl	No ctx	23,34	26,99	15,00	415,00	0,007*
	Ctx	584,56	2422,23	15,00	10586,7	
Dif max- min cTnl	No ctx	23,34	26,99	0,00	415,00	0,007*
	Ctx	584,56	2422,23	0,00	10586,7	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 22. Media de los valores mínimos, máximos, media y diferencia entre el valor mínimo y máximo de hs-cTnT, Nt-proBNP y cTnl entre 21 días y 6 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

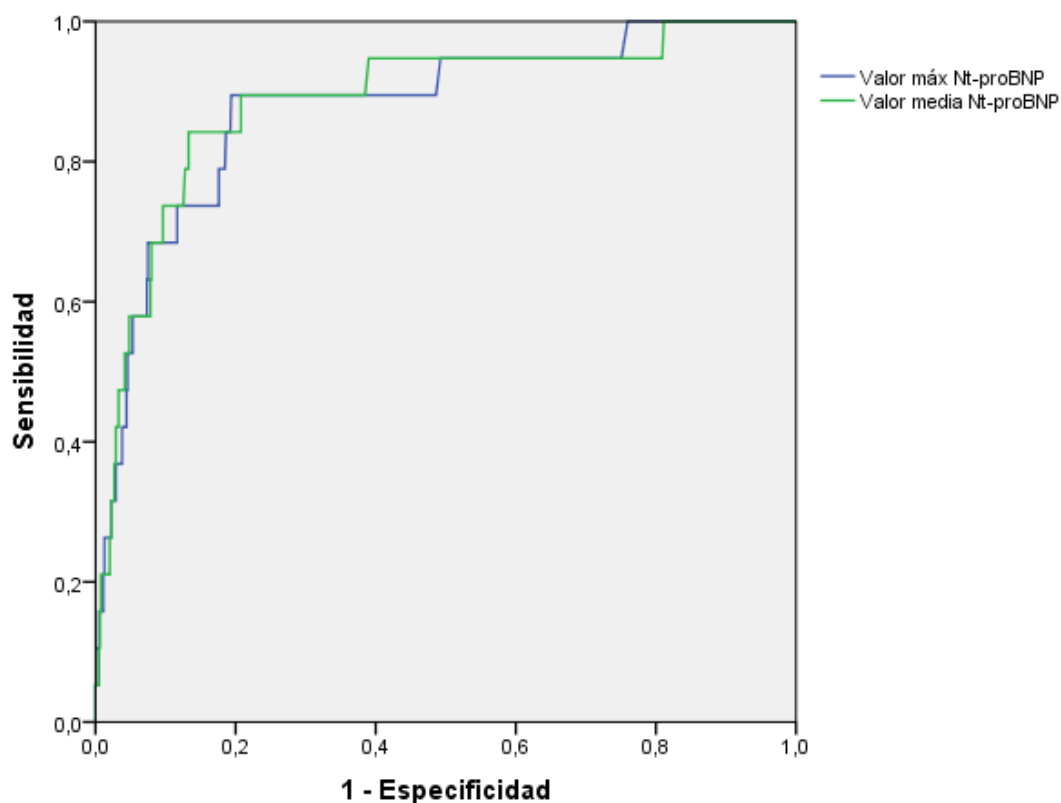


Figura 7. Curva ROC para valor máximo y media de Nt-proBNP

Visitas	cTnI	hs-cTnT
Basal	7,0%	67,3%
21 días	12,9%	80,9%
3 meses	42,6%	90,4%
6 meses	25,4%	84,9%
12 meses	9,8%	80,2%
18 meses	6,5%	75,0%
24 meses	5,5%	69,8%

Tabla 23. Porcentaje de resultados de troponina para cada ensayo superior al límite de detección (LoD)

Analizamos la concordancia en la interpretación de los resultados como positivo o negativo tomando como punto de corte el p99 entre la troponina medida por ensayo convencional (cTnI) y el de alta sensibilidad (hs-cTnT). El IK osciló entre 0,025 y 0,450 a lo largo de las visitas del estudio. La correlación entre cTnI convencional y hs-cTnT no fue buena con un coeficiente de correlación de Pearson R de 0,436.

A partir de los resultados de los valores máximo, mínimo, media y diferencia entre máximo y mínimo calculados entre las visitas de 21 días y 6 meses, se determinaron las áreas bajo la curva a partir de la función de curva ROC del valor máximo y la media de hs-cTnT y el valor máximo y la diferencia entre el máximo y el mínimo de cTnI entre la visita 21 días y 6 meses. Al comparar los resultados observamos que el AUC fue superior para hs-cTnT siendo 0,727 (IC95 (0,62-0,84)) para el valor máximo y 0,784 (IC95 (0,68-0,89)) para la media, frente a 0,649 (IC95 (0,520-0,779)) para valor máximo y 0,665 (IC95 (0,534- 0,796)) de la diferencia entre el valor máximo y mínimo para cTnI (Figuras 8 y 9).

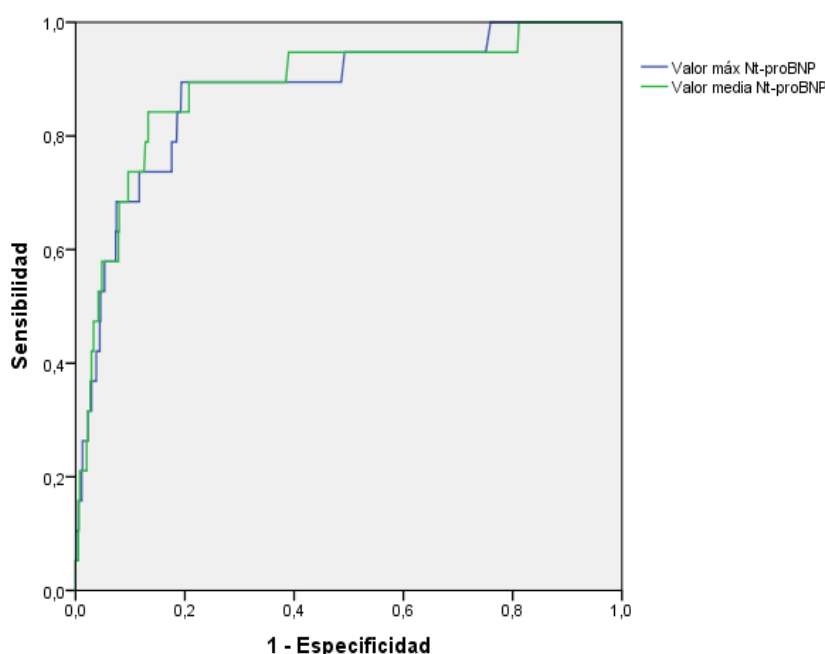


Figura 8. Curva ROC para valor máximo y media de hs-cTnT entre visita 21 días y 6 meses.

5.10 Estudio de los parámetros ecocardiográficos (FEVI y SLG), ECG, FC y tensión arterial y su relación con marcadores cardíacos y con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

En cada una de las visitas se realizaron ecocardiogramas para valorar la función cardíaca. Los resultados de la FEVI de todas las visitas en ambos grupos de pacientes se muestran en la tabla 24 y en la figura 10. Los valores medios de la FEVI fueron inferiores en el grupo de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica encontrándose diferencias estadísticamente significativas

en todas las visitas.

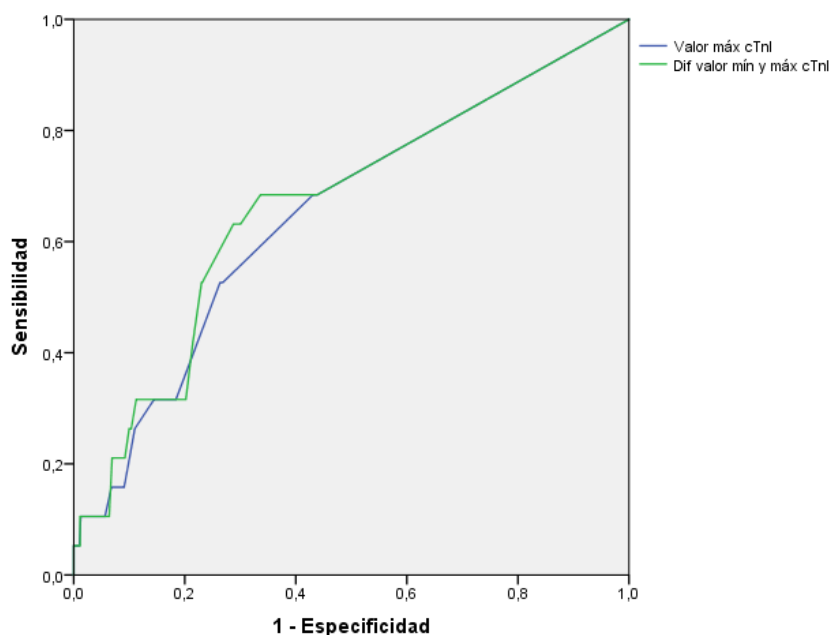


Figura 9. Curva ROC para valor de la diferencia entre el valor máximo y mínimo y el valor máximo de cTnI entre visita 21 días y 6 meses.

FEVI (%)		Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No ctx	63,71	6,20	63,28	64,13	<0,001*
	ctx	57,97	6,78	54,88	61,05	
21 días	No ctx	63,55	5,90	63,13	63,97	0,001*
	ctx	53,70	8,65	49,65	57,75	
3 meses	No ctx	62,41	5,66	62,00	62,82	<0,001*
	ctx	54,42	10,51	49,36	59,49	
6 meses	No ctx	62,21	5,55	61,80	62,62	<0,001*
	ctx	45,53	9,52	40,94	50,12	
12 meses	No ctx	62,42	5,71	61,99	62,85	<0,001*
	ctx	50,93	8,94	46,33	55,53	
18 meses	No ctx	62,67	5,37	62,25	63,09	<0,001*
	ctx	50,99	10,43	44,69	57,30	
24 meses	No ctx	62,94	5,11	62,49	63,39	0,005*
	ctx	53,73	11,61	45,93	61,53	

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 24. Valor de la FEVI entre grupos a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

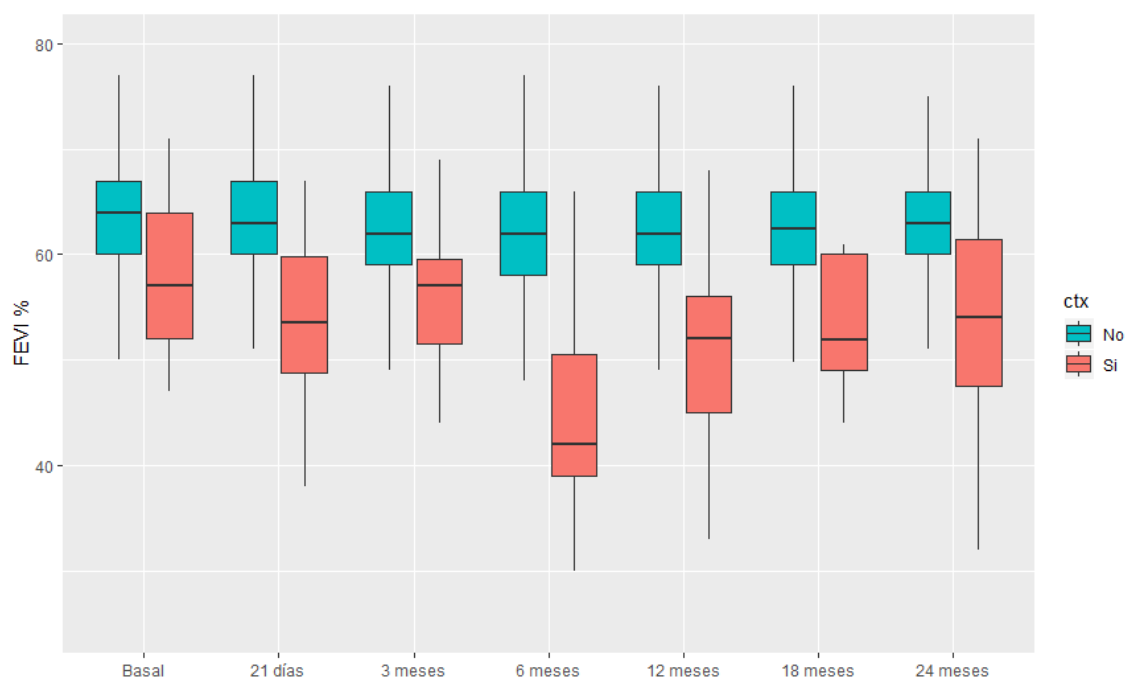


Figura 10. Representación gráfica de valores de la FEVI en función de la cardiotoxicidad clínica

En los casos en los que fue técnicamente posible se calculó el valor de SLG cuyos resultados se muestran en la tabla 25 y figura 11. El valor medio de SLG fue superior en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas salvo en la del momento de inclusión.

Calculamos el porcentaje de resultados patológicos para ambos parámetros (FEVI y SLG) en cada visita, considerando como punto de corte patológico un valor de FEVI $<53\%$ y $<-18\%$ para el SLG. Los resultados por visitas se muestran en la tabla 26. Se observó que un 12% (104) de pacientes tuvieron al menos un resultado patológico de la FEVI y un 55,9% (446) de SLG en algún momento del estudio.

SLG (%)		Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No ctx	-19,72	2,82	-25,0	-5,0	0,073
	ctx	-18,26	3,29	-23,0	-9,0	
21 días	No ctx	-19,85	2,74	-25,0	-8,0	0,001*
	ctx	-16,46	4,19	-23,0	-6,0	
3 meses	No ctx	-19,06	2,83	-25,0	-9,0	0,007*
	ctx	-16,62	3,14	-23,0	-11,0	
6 meses	No ctx	-19,04	2,86	-25,0	-6,0	<0,001*
	ctx	-13,63	3,83	-20,0	-5,0	
12 meses	No ctx	-19,41	2,85	-25,0	-5,0	<0,001*
	ctx	-14,08	3,23	-21,0	-10,0	
18 meses	No ctx	-19,77	2,95	-25,0	-5,0	<0,001*
	ctx	-14,57	3,15	-18,0	-9,0	
24 meses	No ctx	-19,93	2,86	-25	-11	0,004*
	ctx	-15,14	4,67	-20	-9	

*p<0,05 Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 25. Valores medios de SLG entre los grupos de pacientes a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

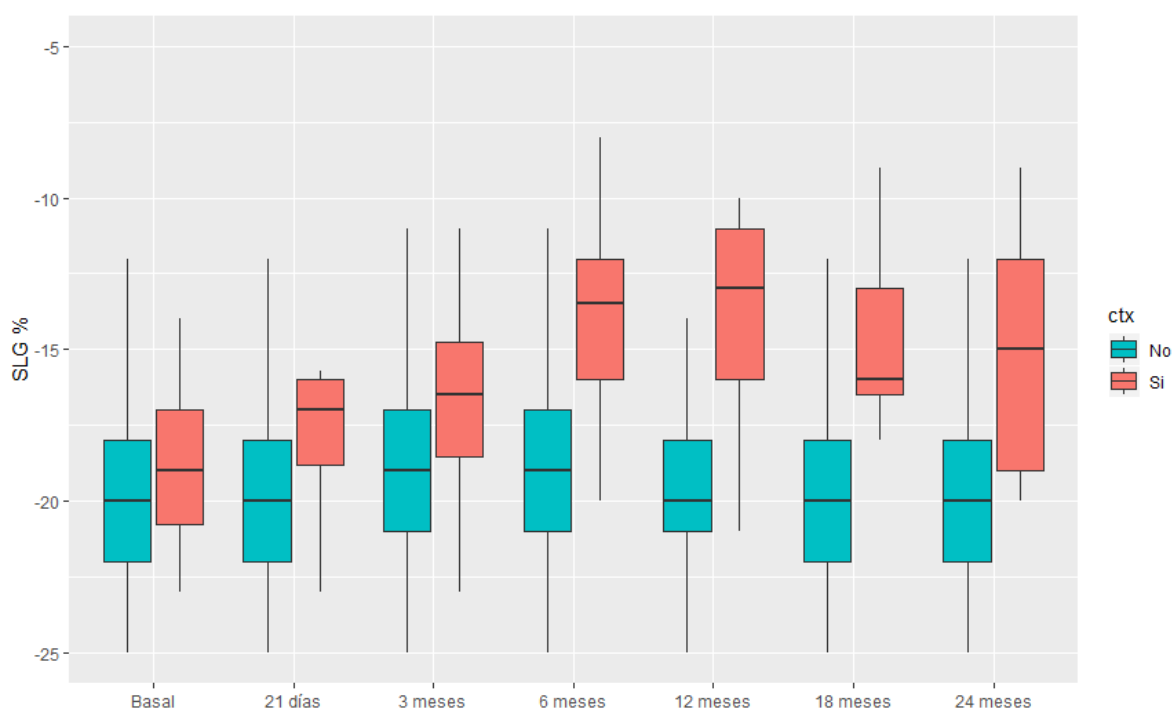


Figura 11. Representación gráfica de valores de SLG en función de la cardiotoxicidad clínica

Visitas	FEVI patológica	SLG patológico
21 días	3,65%	28,64%
3 meses	5,90%	42,39%
6 meses	6,16%	43,21%
12 meses	6,20%	36,08%
18 meses	4,34%	32,19%
24 meses	3,69%	29,09%

Tabla 26. Porcentaje de ecocardiogramas patológicos en función de la FEVI y de SLG por visita

Clasificamos los ecocardiogramas como normal o patológicos y analizamos su relación con los marcadores cardíacos. Los ecocardiogramas patológicos según la FEVI presentaron valores de hs-cTnT y Nt-proBNP más elevados encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas a excepción de la visita de 18 meses para hs-cTnT. Respecto a cTnI también se encontraron resultados más altos exceptuando la visita de los 3 meses. Cuando comparamos los resultados de ecocardiogramas patológicos según el SLG encontramos que tanto hs-cTnT y Nt-proBNP presentaron resultados significativamente más elevados en todas las visitas exceptuando la visita de basal, 3 y 12 meses para Nt-proBNP. Cuando valoramos los resultados de cTnI se han encontrado datos discrepantes.

En cada una de las visitas se realizaron ECG que se clasificaron como normal o patológico según criterios establecidos por el Servicio de Cardiología. Encontramos que un 96,6% (835) de los pacientes en algún momento del seguimiento tuvieron un resultado del ECG patológico. Analizamos los resultados del ECG en cada visita en ambos grupos de pacientes no encontrándose diferencias estadísticamente significativas salvo en el momento de inclusión y la visita de los 21 días. El porcentaje de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica que presentaron un ECG patológico se muestran en la tabla 27.

Visitas	Ctx SI	Ctx NO	p
Basal	40,9% (9)	12,2% (102)	0,036*
21 días	40,0% (8)	10,1% (80)	0,004*
3 meses	52,6% (10)	9,5% (72)	0,207
6 meses	52,6% (10)	8,2% (59)	0,064
12 meses	40,0% (6)	10,0% (69)	0,074
18 meses	33,3% (4)	9,5% (61)	0,358
24 meses	30,0% (3)	10,2% (55)	0,057

*p<0,05; Ctx: cardiotoxicidad

Tabla 27. Porcentaje de ECG patológicos en función de la cardiotoxicidad clínica

Adicionalmente se recogieron los datos de FC, tensión arterial (sistólica y diastólica) en cada visita y se compararon en función de la cardiotoxicidad clínica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las visitas entre ambos grupos de pacientes.

5.11 Análisis multivariante

Se realizó un modelo multivariante (regresión logística múltiple, paso a paso) llevado a cabo entre todas las variables que mostraron significación estadística en el análisis univariante. Las variables que se incluyeron fueron el consumo de tabaco, el recibir tratamiento hormonal, los antecedentes cardiovasculares y oncológicos y el tipo de cáncer en el momento de inclusión en el estudio. Respecto a los marcadores cardíacos se incluyó la determinación del valor mínimo y máximo, la diferencia entre ambos y el cálculo de la media de las concentraciones para hs-cTnT y de Nt-proBNP entre las visitas 21 días y 6 meses. Observamos que los parámetros que demostraron tener un efecto independiente y capacidad de predecir el desarrollo de cardiotoxicidad clínica finalmente fueron la existencia de cáncer previo, si el cáncer actual era LAM o LNH y el valor máximo de Nt-proBNP entre las visitas 21 días y 6 meses (Tabla 28).

	β	ES $_{\beta}$	OR	IC OR	p
Cáncer previo	1,686	0,532	5,40	1,90 – 15,32	0,002*
Cáncer actual (LNH o LAM)	1,328	0,520	3,77	1,36 – 10,46	0,011*
Valor Máx Nt-proBNP (21d – 6 m)	0,000	0,000	1,00	1,00 – 1,01	<0,001*
Constante	-5,053	0,453	-	-	-

*p<0,05

Tabla 28. Predictores independientes en la predicción del desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Análisis multivariante

Se calculó el área bajo la curva siendo de 0,897 (IC95: (0,850-0,945)). En la figura 12 representa la curva ROC.

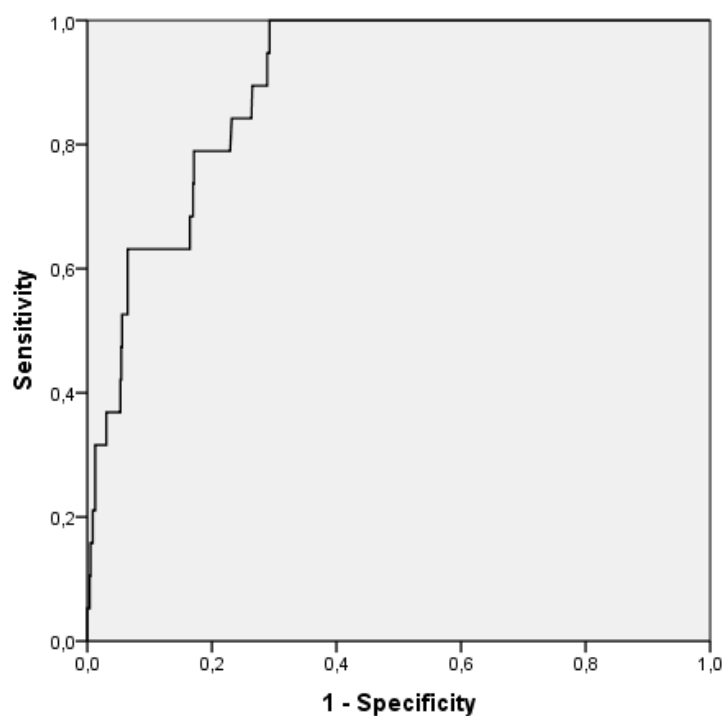


Figura 12. Representación curva ROC del análisis multivariante

5.12 Análisis de supervivencia

De los pacientes incluidos en el estudio 83 (9,6%) fallecieron durante el periodo de seguimiento. En 3 de ellos (3,6%) la causa fue de origen cardíaco debido a IC, los 3 desarrollaron cardiotoxicidad clínica. En los 80 pacientes restantes la causa del fallecimiento fue motivada por su enfermedad oncológica de base.

El 50% (11) de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica fallecieron, lo que se traduce en una razón de verosimilitud de 24,4 veces superior. En la tabla 29 se muestran las medias de los valores de la FEVI en los supervivientes frente a los fallecidos. Los valores medios de la FEVI de los pacientes que sobrevivieron fueron superiores a lo largo de todo el estudio encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas exceptuando 21 días, 18 y 24 meses.

FEVI (%)	Éxitus	N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No	759	63,73	6,12	25,0	80,0	0,036*
	Si	83	62,01	7,41	30,0	80,0	
21 días	No	733	63,43	5,99	26,0	80,0	0,078
	Si	61	61,77	7,90	38,0	80,0	
3 meses	No	712	62,43	5,59	35,0	78,0	0,044*
	Si	51	59,20	9,20	32,0	75,0	
6 meses	No	693	61,99	5,90	39,0	80,0	0,047*
	Si	37	57,78	10,47	30,0	75,0	
12 meses	No	671	62,34	5,77	40,0	79,0	0,001*
	Si	23	56,22	10,35	33,0	75,0	
18 meses	No	634	62,49	5,73	30,0	80,0	0,100
	Si	11	59,27	5,92	49,0	67,0	
24 meses	No	511	62,79	5,44	32	77,0	0,084
	Si	4	57,00	7,79	48	67,0	

*p<0,05

Tabla 29. Valor medio de la FEVI en pacientes que han sobrevivido y fallecido

Analizamos las concentraciones de los biomarcadores cardíacos de los pacientes fallecidos frente a los supervivientes. Los resultados de hs-cTnT se

muestran en la tabla 30. En los pacientes que fallecieron las concentraciones fueron superiores en todas las visitas y se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en la visita de los 24 meses. Calculamos la supervivencia de los pacientes cuando presentaron concentraciones superiores a 20 pg/mL en el momento de inclusión cuya media fue de 17,67 meses (IC95: (14,29 – 21,25)) frente a 22,96 meses (IC95: (22,57 – 23,36)) en aquellos que tuvieron valores por debajo de 20 pg/mL (el log rank es significativo por lo que el valor de hs-cTnT influye en la supervivencia). La curva de Kaplan Meier de supervivencia se muestra en la figura 13.

Los resultados de la concentración media de cTnI medida por ensayo convencional en función de la supervivencia se muestran en la tabla 31. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a excepción de las visitas basal y 21 días.

hs-cTnT (pg/mL)	Éxito	N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No	490	6,98	15,99	3,00	331,90	<0,001*
	Si	42	11,62	10,26	3,00	46,58	
21 días	No	608	8,19	6,33	3,00	69,51	<0,001*
	Si	46	13,65	10,36	3,00	51,41	
3 meses	No	592	13,17	10,22	3,00	109,00	0,007*
	Si	42	18,61	13,86	3,00	68,20	
6 meses	No	596	10,98	10,19	3,00	115,30	<0,001*
	Si	27	147,26	669,97	4,73	3499,00	
12 meses	No	582	7,33	4,76	3,00	31,75	<0,001*
	Si	20	15,10	8,91	3,00	34,05	
18 meses	No	537	7,34	6,17	3,00	83,48	0,011*
	Si	10	11,66	6,53	3,94	22,37	
24 meses	No	478	7,05	5,58	2,90	41,33	0,071
	Si	4	17,01	14,53	5,10	36,51	

*p<0,05

Tabla 30. Concentraciones medias de hs-cTnT de los pacientes fallecidos y los supervivientes

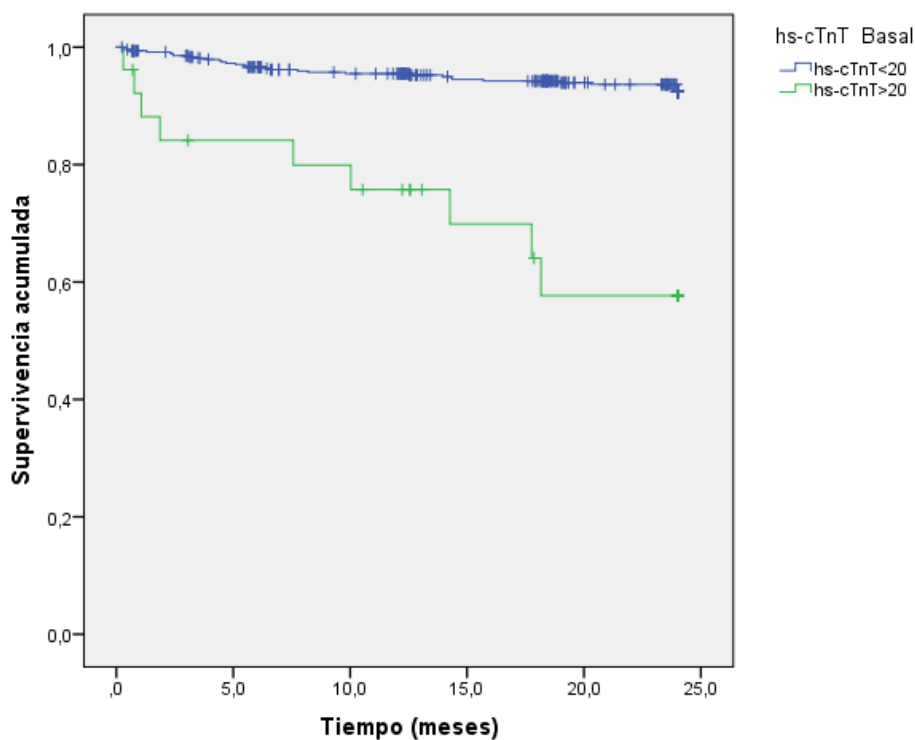


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de valor de hs-cTnT 20 pg/mL en el momento de inclusión

cTnI (pg/mL)	Éxitus	N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No	498	24,84	167,96	15	3740	<0,001*
	Si	46	20,35	14,99	15	80	
21 días	No	606	17,75	14,51	15	260	<0,001*
	Si	43	19,65	10,02	15	60	
3 meses	No	583	27,57	32,93	15	370	0,860
	Si	42	31,64	37,11	15	220	
6 meses	No	615	24,52	34,66	15	460	0,375
	Si	27	1219,81	6098,53	15	31730	
12 meses	No	614	16,62	7,15	15	90	0,057
	Si	19	29,74	36,80	15	150	
18 meses	No	579	16,81	21,40	15	510	0,511
	Si	8	15,63	1,77	15	20	
24 meses	No	520	20,15	87,91	15	2010	0,102
	Si	4	16,25	2,50	15	20	

*p<0,05

Tabla 31. Concentraciones medias de cTnI de los pacientes fallecidos y los supervivientes

Los resultados de las concentraciones de Nt-proBNP en función de la supervivencia se muestran en la tabla 32. Estas fueron superiores en los pacientes que fallecieron y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas exceptuando la visita de los 18 y 24 meses. Calculamos la supervivencia de los pacientes cuando presentaron concentraciones superiores a 450 pg/mL en el momento de inclusión cuya media fue de 18,74 meses (IC95: (16,52 – 20,95)) frente a 23,14 meses (IC95: (22,78 – 23,50)) en los que presentaron valores por debajo de 450 pg/mL (el log rank es significativo por lo que el valor de Nt-proBNP influye en la supervivencia). La curva de Kaplan Meier de supervivencia se muestra en la figura 14.

Nt-proBNP (pg/mL)	Éxitus	N	Media	Desviación estándar	Mín	Máx	p
Basal	No	502	248,5	744,4	183,2	313,8	<0,001*
	Si	46	1427,3	3768,9	308,1	2546,6	
21 días	No	625	233,4	1140,1	143,9	323,0	<0,001*
	Si	45	681,4	1055,6	364,3	998,56	
3 meses	No	599	199,6	474,5	161,6	237,7	0,001*
	Si	43	675,0	1265,7	285,5	1064,5	
6 meses	No	625	169,6	492,5	130,9	208,3	<0,001*
	Si	27	921,2	1968,5	142,5	1699,9	
12 meses	No	621	168,5	392,6	137,6	199,4	<0,001*
	Si	20	1341,0	1604,3	590,1	2091,8	
18 meses	No	579	155,6	293,2	131,6	179,5	0,111
	Si	8	266,9	284,0	29,5	504,3	
24 meses	No	520	168,2	305,1	141,9	194,5	0,125
	Si	4	1375,6	1933,3	1700,5	4452,0	

*p<0,05

Tabla 32. Concentraciones medias de Nt-proBNP de los pacientes fallecidos y los supervivientes

Al realizar el análisis de supervivencia, observamos que el tiempo medio de supervivencia fue de 22,45 meses con (IC95: (22,09-22,80)) cuando el motivo

del fallecimiento fue por causa oncológica o cardíaca. Analizamos el tiempo medio de supervivencia en función de la cardiotoxicidad clínica siendo de 18,15 meses (IC95: (14,72 – 21,56)) para los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad frente a 22,57 meses (IC95: (22,22 – 22,92)) en los que no, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La curva de Kaplan Meier de supervivencia se muestra en la figura 15.

Analizamos el tiempo medio de supervivencia para la cardiotoxicidad definida por la FEVI. Encontramos que los pacientes que la desarrollaron el tiempo medio de supervivencia fue de 21,43 meses (IC95: (20,03 – 22,82)) frente a 22,55 meses (IC95: (22,19 – 22,91)) en los que no, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$). En la figura 16 se muestra la curva de Kaplan Meier de supervivencia de los pacientes con y sin cardiotoxicidad definida por la FEVI.

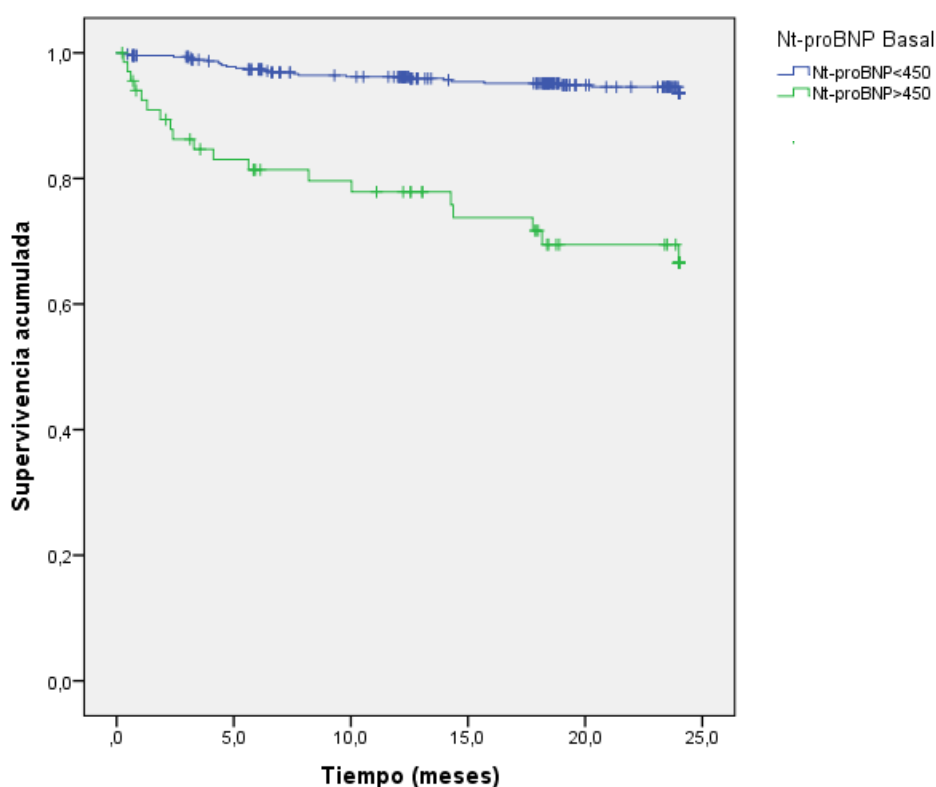


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de valor de Nt-proBNP 450 pg/mL en el momento de inclusión

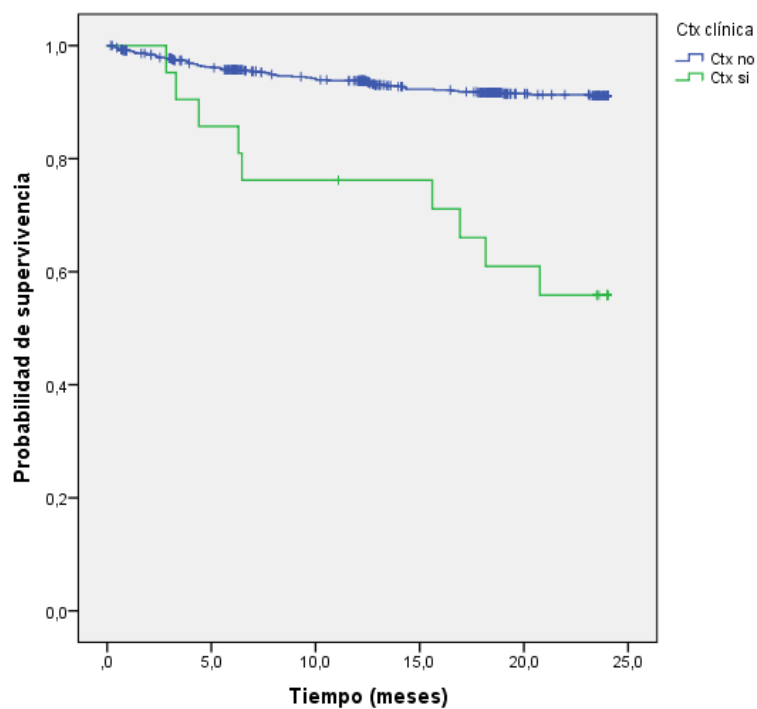


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de la cardiotoxicidad clínica

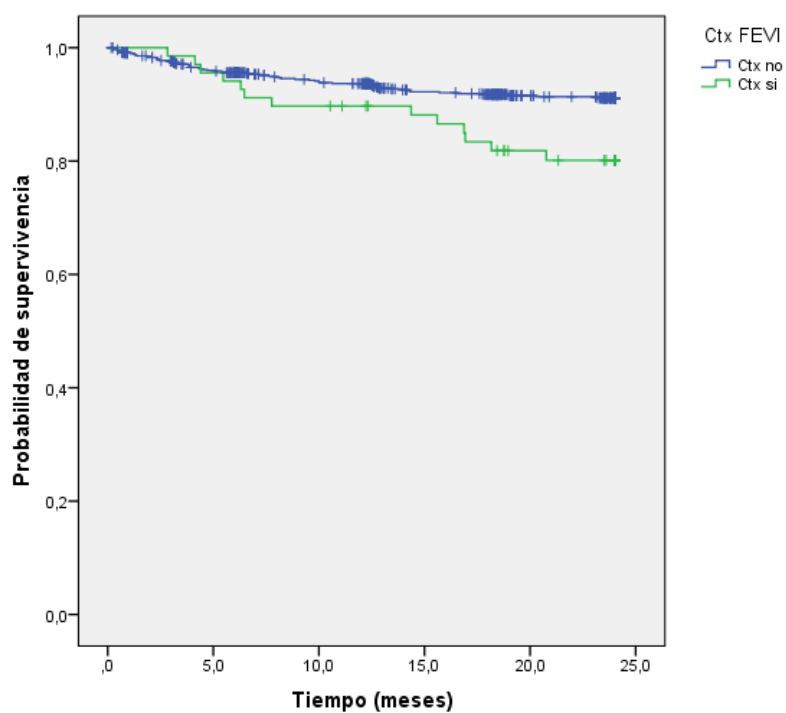


Figura 16. Curva de Kaplan Meier de supervivencia de los pacientes en función de la cardiotoxicidad definida por la FEV1

5.13 Propuesta de algoritmo diagnóstico

A partir de los resultados obtenidos en este estudio hemos planteado un posible algoritmo diagnóstico para la detección de cardiotoxicidad clínica en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento antineoplásico (Figura 17) que pueda llevarse a cabo en la práctica clínica de forma sencilla. Combina la información de la medición de biomarcadores de lesión y función cardíaca y la ecocardiografía. Los marcadores serían considerados como positivos cuando la concentración en sangre fuera superior al p99 en función del sexo para la hs-cTnT o superior a 125 pg/mL para menores de 75 años y 450 pg/mL para mayores de 75 años en el caso del Nt-proBNP. En la ecocardiografía se mediría la FEVI considerada como positiva si es igual o inferior al 53% y el SLG considerado como positivo si el valor del mismo es superior a -18%.

En pacientes de menos de 65 años (72,1%) se realizaría la medición de biomarcadores (troponina de alta sensibilidad y Nt-proBNP) antes del tratamiento y a los 21 días y 3, 6, 12, 18 y 24 meses del comienzo de éste. Cuando alguno de los dos biomarcadores fuera positivo se indicaría la realización de una ecocardiografía. Si esta fuera negativa se seguiría la monitorización con biomarcadores. Si por el contrario fuera positiva se debería remitir el paciente a la consulta de un cardiólogo (Figura 17 A).

En pacientes mayores de 65 años (27,9%) se realizaría un ecocardiograma y medición de biomarcadores antes de comenzar el tratamiento (basal). Podríamos tener como resultado: A) Si todo es negativo se continuaría la monitorización exclusivamente con biomarcadores; si en alguna de las visitas alguno de ellos fuera positivo se indicaría una ecocardiografía; si el resultado de ésta fuera negativo se seguiría la monitorización sólo con biomarcadores, pero si por el contrario fuera positivo se debería remitir el paciente a la consulta de un cardiólogo. B) Si algún biomarcador o la ecocardiografía fueran positivos habría que distinguir entre: B.1) pacientes con cáncer de mama donde podría hacerse el seguimiento con biomarcadores y ecocardiografía cuando estos fueran positivos y B.2) en el caso de otros diagnósticos se debería combinar la medición de biomarcadores con ecocardiografías realizadas con mayor frecuencia y ante

cualquier alteración debería remitirse al paciente a la consulta del cardiólogo (Figura 17 B).

El motivo de distinguir cáncer de mama de otros diagnósticos en pacientes por encima de 65 años es debido a la elevada prevalencia de este diagnóstico unido a la baja incidencia de cardiotoxicidad clínicamente relevante en comparación con otros tumores.

Mediante este algoritmo diagnóstico hubiéramos identificado correctamente a 19 de los 22 casos de cardiotoxicidad clínica. Los 3 casos restantes (falsos negativos) fueron pacientes de los que no se pudo disponer de datos suficientes de los biomarcadores.

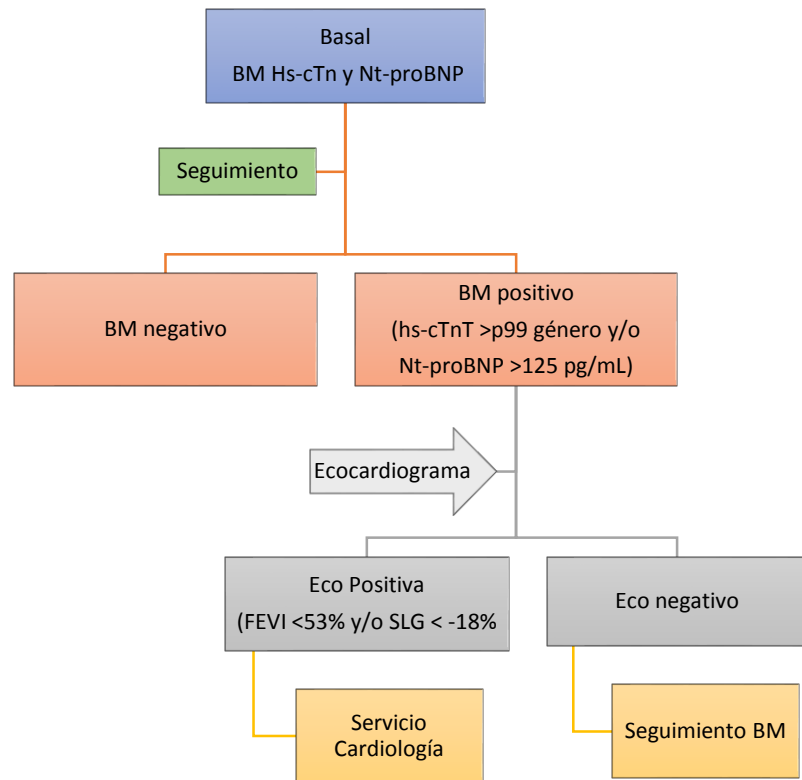
Calculamos los datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos para este algoritmo destacando el elevado valor predictivo negativo para descartar cardiotoxicidad clínica (Tabla 33). Si aplicamos este algoritmo al diseño de este estudio hubiera sido posible evitar dos de cada tres ecocardiografías (62,7% en menores de 65 años y 67,6% en los mayores de esa edad).

Algoritmo	S	E	VPN	VPP	RVP	RVN
< 65 años	91,7%	62,1%	6,6%	99,6%	2,36	0,14
> 65 años	87,5%	76,6%	9,9%	99,5%	3,73	0,16

RVP: razón de verosimilitud positiva RVN: razón de verosimilitud negativa

Tabla 33. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los modelos de algoritmos diagnóstico

A) Pacientes < 65 años



B) Pacientes > 65 años

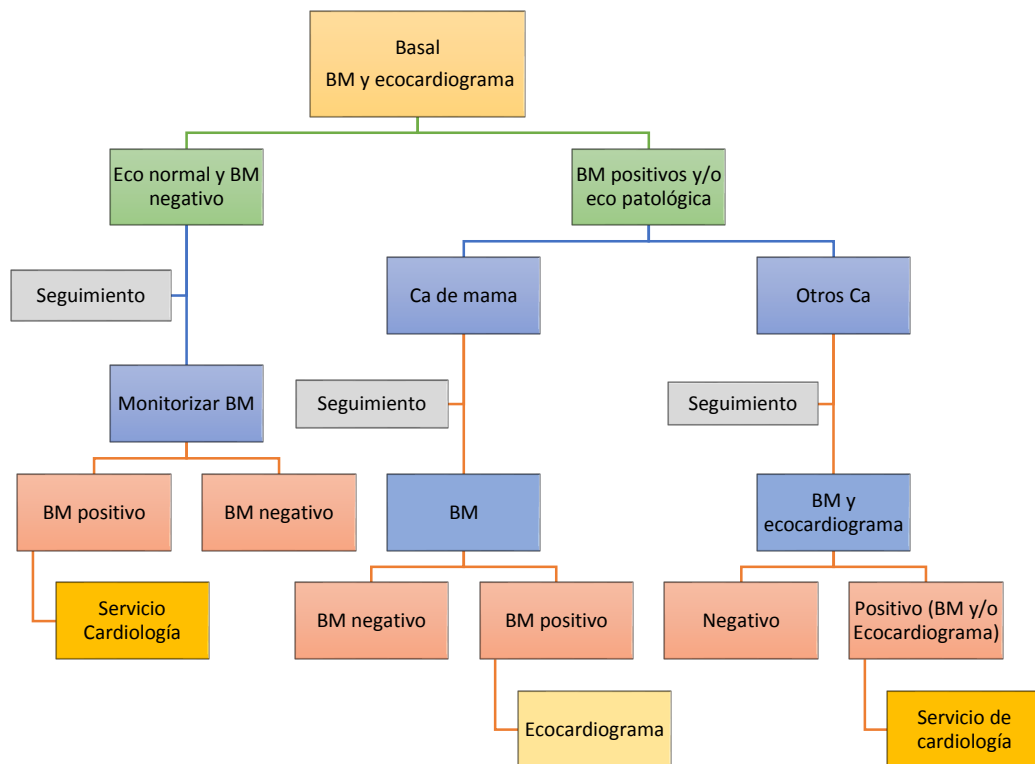


Figura 17. Algoritmo diagnóstico en pacientes <65 años (A) y >65 años (B)

6. Discusión

6. Discusión

La cardiotoxicidad debida al tratamiento antineoplásico es un problema que está aumentando en los últimos años debido a los avances y mejora en el tratamiento. Esta se asocia tanto con fármacos tradicionales (antraciclinas y ciclofosfamida) como con los nuevos tratamientos (anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina quinasa) y la radioterapia, que pueden inducir una disfunción a nivel del sistema cardiovascular (12). Debido al impacto directo que tiene sobre la calidad de vida y la posible repercusión sobre la continuidad del tratamiento, son necesarios estudios para elaborar estrategias de identificación, diagnóstico y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad. La frecuencia de efectos adversos cardíacos ha tenido un marcado incremento, sobre todo con la aparición de nuevos fármacos antineoplásicos. Estudios recientes han documentado que la incidencia de cardiotoxicidad por terapias dirigidas llega a alcanzar el 18%, o incluso hasta un 48% con doxorubicina a dosis de 700 mg/m² y hasta un 20,1% con trastuzumab en combinación con otros fármacos quimioterápicos como antraciclinas y ciclofosfamida (13,138). El diagnóstico sigue basándose en la aparición de síntomas de IC y/o una disminución de la FEVI, aunque teniendo en cuenta la variabilidad interobservador en su determinación, su incidencia puede variar según el tipo de tratamiento antineoplásico y el criterio utilizado para establecer el diagnóstico.

6.1. Población de estudio

Una de las principales limitaciones que se observa en la mayoría de los estudios publicados es el escaso número de pacientes estudiados. En el presente trabajo se han incluido 972 pacientes con diagnóstico de cáncer de los cuales se ha realizado seguimiento a 868, lo que resulta ser una de las mayores cohortes bien fenotipadas hasta el momento. De hecho, un reciente metaanálisis donde analiza la utilidad de los biomarcadores cardíacos en el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer incluye 5.691 pacientes de 61 ensayos o estudios de los cuales en solo 5 con 509 pacientes se utilizaron métodos de alta sensibilidad para medir troponina (139). Los pacientes incluidos proceden de la consulta de Oncología (65,1%) y de Hematología (34,9%). El diagnóstico mayoritario de nuestra serie fue el cáncer de mama (59,4%) seguido de LNH

(21,6%). Este resultado coincide con los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica que declara el cáncer de mama como el de mayor prevalencia en España, siendo del 16,8% en el año 2018 (140).

Se ha realizado un seguimiento a diferentes tiempos que abarca desde el momento del diagnóstico, durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo. Se estableció la primera visita a los 21 días tratando de coincidir con la administración del primer ciclo ya que muchos protocolos quimioterápicos se administran cada 15-21 días. El resto de las visitas se han establecido trimestralmente durante el tratamiento (3 y 6 meses) y semestralmente una vez finalizado el mismo (12, 18 y 24 meses), manteniéndose una monitorización seriada con el objetivo de poder detectar elevaciones en la concentración de los marcadores cardíacos, alteraciones ecocardiográficas y establecer cuando se produce la cardiotoxicidad y su posible relación con la dosis acumulada del fármaco. A diferencia de otros estudios que se han restringido a un solo tipo de tumor, en nuestro estudio hemos incluido pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, estadio y tratamiento antineoplásico potencialmente cardiotoxico que incluye un abundante espectro de fármacos quimioterápicos, desde los más clásicos, a las terapias dirigidas y el tratamiento con radioterapia (22,30,65,66).

En cuanto a la edad de nuestra población, no existía límite superior de edad para la inclusión teniendo nuestros pacientes un rango de edad comprendido entre 18 y 89 años siendo la media de 55,5 años, que en comparación con la edad media de presentación de cáncer en España (66 años) resultó algo inferior. Ello implica que muchos de nuestros pacientes pueden presentar factores de riesgo cardiovascular concomitantes, tener antecedentes cardiovasculares asociados, estar recibiendo tratamiento para enfermedad cardiovascular o incluso tener antecedentes oncológicos previos. Estas condiciones no han sido excluyentes para participar en el estudio con la intención de que la muestra sea lo más representativa posible de lo que sucede en práctica clínica habitual.

6.2. Metodología del estudio

El diseño del estudio fue prospectivo con un seguimiento a dos años lo que permitió una adecuada recogida de datos de las variables planteadas. En el análisis final se incluyeron 868 pacientes con una media de determinaciones de marcadores cardíacos de 14,4 sobre un máximo de 21 (3 marcadores en 7 visitas), lo que supuso un porcentaje de cumplimiento de casi el 70%. El elevado número de pacientes incluidos con numerosas visitas en el estudio, el tipo de enfermedad que padecían y la diversidad de personal facultativo (Oncólogos, Hematólogos, Oncología Radioterápica, Cardiólogos y Análisis Clínicos) y de enfermería que han participado en el seguimiento de los pacientes puede explicar la falta de adherencia al seguimiento en algunos casos. También hay que considerar que estos pacientes están sometidos a numerosas pruebas diagnósticas, visitas médicas y de tratamiento, y a pesar de que se intentaba hacer coincidir en la medida de lo posible en el tiempo los procedimientos del estudio con los de la práctica habitual, puede ser que haya sido otro motivo que explique las pérdidas de seguimiento habidas. De hecho, de los 972 pacientes reclutados, 104 abandonaron en su mayoría por estos motivos. Aun así, consideramos que el porcentaje de pérdidas es razonable y se han establecido estrategias en el análisis para minimizarlo y evitar una posible pérdida de potencia estadística.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se han centrado en la medición de los marcadores clásicos de enfermedad cardiovascular, así como en los principales mecanismos por los que se produce el daño cardíaco asociado al tratamiento antineoplásico que incluye lesión, disfunción, inflamación y fibrosis de los miocitos entre otros. Por ello se han medido las concentraciones en sangre de cTn, Nt-proBNP, PCR y galectina-3 (141).

Además, respecto a los marcadores de lesión cardíaca, uno de los valores añadidos que plantea nuestro estudio es que, a diferencia de otros, hemos medido la concentración de troponina por dos métodos diferentes, contemporáneo y de alta sensibilidad, lo que nos permite comparar ambos ensayos y su utilidad diagnóstica en un contexto clínico poco estudiado.

En cada una de las visitas siempre que fue posible se realizaron los ecocardiogramas y se midieron cTnI, Nt-proBNP y el resto de los parámetros de laboratorio el mismo día para así poder comparar adecuadamente los parámetros de imagen y de laboratorio. En el caso de hs-cTnT y galectina-3 las muestras fueron inmediatamente centrifugadas y congeladas a -80° para su posterior análisis (en un tiempo inferior a 12 meses). Con el objetivo de asegurar la calidad de nuestros resultados realizamos un análisis de las variables preanalíticas que pudieran influir en los resultados. Los aspectos más relevantes para tener en consideración fueron la diferencia del tipo de espécimen y la estabilidad de las muestras. Para la determinación de hs-cTnT se obtuvo una muestra de suero mientras que la medición de cTnI se realizó en una muestra de plasma heparina de litio. En la bibliografía encontramos que para la cTnT no existen diferencias significativas entre suero y plasma heparina (85), y en el caso de cTnI, aunque sí están descritos tanto incrementos como descensos de concentración en función si la muestra es plasma (EDTA o heparina) o suero, estos son dependientes del método de análisis. En nuestro caso, para el ensayo empleado (Dimension Vista, Siemens Healthcare Diagnostics) los resultados no se ven alterados en función del tipo de espécimen (85). Este dato ha sido corroborado por estudios de intercambiabilidad llevados a cabo en el Servicio de Análisis Clínicos (Laboratorio de Urgencias). Respecto a la estabilidad, en la literatura se ha descrito que la cTnT medida por un ensayo de alta sensibilidad es estable durante un año una vez congelada la muestra a -80°C , incluso habiendo sufrido 3 procesos de descongelación (142,143).

El cálculo de SLG se procesó tras la realización del ecocardiograma, y fue llevado a cabo por el mismo cardiólogo. Las mediciones de la FEVI (bidimensional) y el SLG se procesaron siguiendo recomendaciones actuales (10,13,136). Una potencial limitación es que la medición de la FEVI se determinó por varios cardiólogos debido al elevado número de ecocardiogramas a realizar lo que puede añadir variabilidad interobservador. No obstante, todos los observadores fueron especialistas experimentados en realizar estas exploraciones.

La definición de cardiotoxicidad en nuestro estudio se basó en función de criterios clínicos para lo cual se realizaron exámenes clínicos en cada visita. El diagnóstico final de cardiotoxicidad clínica fue establecido por dos cardiólogos.

Todas las decisiones y medidas de manejo de los pacientes se realizaron sin el conocimiento de los resultados de los biomarcadores por parte de los clínicos para evitar sesgos en el manejo clínico de los pacientes. No obstante, aun siendo un estudio observacional, se tomaron decisiones clínicas en función de las pruebas de imagen por motivos éticos, como parte de la práctica clínica habitual.

6.3. Descripción de distintas variables y su relación con la aparición de cardiotoxicidad clínica

En relación con los datos demográficos y antropométricos observamos que tanto la edad y el peso resultaron un factor de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad. El propio proceso de envejecimiento tiende a la aparición y agravamiento de los problemas de salud por un declive progresivo de numerosos procesos fisiológicos (144). Parte de este deterioro cardiovascular puede ser debido a que se produce una disminución del volumen miocárdico relacionado con la pérdida de cardiomiocitos y un aumento de la fibrosis intersticial, lo que les hace más susceptibles. Nuestros resultados son similares a los publicados en las guías de la *American Society of Clinical Oncology* que indican que los pacientes ancianos (definido como 60 años o más) presentan un riesgo 1,6 a 6,8 veces mayor de disfunción cardíaca, en comparación con pacientes más jóvenes con cáncer (130). En otros estudios publicados se han encontrado resultados similares (26,34).

La evaluación de los FRCV para prevenir y predecir la enfermedad cardiovascular se debe realizar en los pacientes con cáncer ya que existen mecanismos biológicos comunes entre la enfermedad cardiovascular y el cáncer (145). Algunas de estas condiciones son la inflamación inducida por factores como la hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglicemia y la obesidad. Además, se ha documentado que la inflamación favorece la carcinogénesis y la progresión tumoral. La OMS estima que más del 30% de las muertes por cáncer podrían

prevenirse modificando o evitando ciertos factores de riesgo como son el hábito tabáquico, la obesidad, dieta poco saludable, inactividad y consumo de alcohol entre otros (146). De los FRCV clásicos estudiados en nuestros pacientes observamos que los que presentaron mayor incidencia fueron el hábito tabáquico, la hipertensión y dislipemia, siendo el hábito tabáquico el único que pudo relacionarse con el desarrollo de cardiotoxicidad. Resultados similares se observaron en otro estudio (65). El resto de las variables analizadas relacionadas con el riesgo cardiovascular como el sedentarismo, la dieta no cardiovascular, hipertensión, dislipemia y diabetes no tuvieron influencia relevante en el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Uno de los principales motivos puede ser debido a que, al dicotomizarse los resultados (presencia o ausencia), no realizamos ningún ajuste para el control del factor de riesgo, hecho que puede resultar más importante que la mera presencia o ausencia del FRCV (147). Además, el hecho de que nuestros pacientes estuvieran recibiendo tratamiento con fármacos que han demostrado ser cardioprotectores (estatinas, IECA y beta bloqueantes) puede alterar la asociación entre los FRCV y el desarrollo de cardiotoxicidad (133, 148). En un estudio de Cardinale y colaboradores con 473 pacientes que recibieron quimioterapia a altas dosis se observó que los pacientes que no recibieron tratamiento con IECA mostraron una reducción significativa en la FEVI y un aumento en los volúmenes diastólicos y sistólicos (149). En nuestro estudio un 30,7% y 17,9% de los pacientes recibieron tratamiento con IECA y betabloqueantes respectivamente. De los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad a todos se les administró tratamiento cardioprotector, 5 (22,7%) de los cuales se encontraban bajo tratamiento con IECA y/o betabloqueantes desde el comienzo del estudio. En general los estudios publicados sobre la asociación entre los FRCV y la cardiotoxicidad presentan resultados dispares posiblemente por las diferencias en los criterios de selección de los pacientes (26, 65, 149, 150).

Por otra parte, los pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular y oncológica mostraron mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad clínica con un riesgo 2,8 y 4,89 veces mayor, al igual que se ha observado en otros estudios (94, 151, 152). De los antecedentes cardiovasculares, la cardiopatía isquémica y la presencia de arritmias fueron las

más prevalentes en nuestros pacientes y el cáncer de mama y LNH figuran como los más prevalentes entre los antecedentes oncológicos.

Es posible además que algunos pacientes pueden presentar una predisposición genética para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Se sabe que, en la enfermedad cardiovascular, más del 60% de los pacientes no presentan FRCV convencionales (diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia...) o sólo existe uno de ellos. El envejecimiento se asocia también con una mayor frecuencia de mutaciones somáticas siendo las más frecuentes debidas a la pérdida de alelos en los genes DNMT3A, TET2 y ASXL1 (153,154,155,156). Son más comunes entre las personas mayores (>10% en personas mayores de 70 años). Se ha demostrado que los portadores de estas mutaciones tienen un riesgo 10 mayor de desarrollar un cáncer hematológico, pero también se ha asociado con una mayor prevalencia de complicaciones vasculares como la diabetes, incidencia de afecciones ateroscleróticas y frecuencia de muertes relacionadas con ECV (154,155). Estos mecanismos fisiopatológicos plantean la posibilidad de realizar estudios genéticos y farmacogenéticos en un futuro y podrían ayudar a comprender mejor la mayor susceptibilidad de algunos individuos.

En nuestra serie, de los diferentes esquemas quimioterápicos recibidos los fármacos más utilizados fueron la ciclofosfamida (78,2%) del grupo de alquilantes y epirrubicina (47,9%) del grupo de las antraciclinas. Los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica presentaron dosis acumuladas más elevadas tanto de adriamicina, doxorubicina y epirrubicina, aunque no encontramos diferencias significativas entre los grupos a diferencia de lo que han observado otros autores (25,26). Esto pueda ser debido a una menor edad media de nuestra población, posiblemente por el elevado porcentaje de pacientes con cáncer de mama y a la precaución en práctica clínica en el hospital de no asociar fármacos potencialmente cardiotóxicos en el mismo momento como adriamicina y trastuzumab. En la práctica habitual, las dosis acumuladas más comunes de antraciclinas son de 100-300 mg/m², aunque en nuestro estudio observamos que fueron superiores en ambos grupos (147). Aunque se ha establecido un límite en la dosis máxima de antraciclinas en la población general, es conveniente tener

una mayor precaución en los pacientes de mayor edad que intrínsecamente ya presentan más riesgo de desarrollar cardiotoxicidad (148).

En los pacientes con LNH, el grupo mayoritario en desarrollar cardiotoxicidad clínica en nuestro estudio, observamos que la administración de rituximab, vincristina y la combinación de ciclofosfamida y adriamicina presentaban un OR de 2,7, 6,37 y 4,10 respectivamente para el desarrollo de cardiotoxicidad. Aunque la administración de trastuzumab y su relación con el desarrollo de cardiotoxicidad está claramente definida, no pudimos establecer esta asociación en nuestro estudio debido a la baja incidencia de cardiotoxicidad clínica en nuestras pacientes con cáncer de mama (un único caso) (30,34,65).

El número de fármacos utilizados en nuestra serie ha sido limitado comparado con los que potencialmente pueden causar complicaciones cardiovasculares. Los inmunomoduladores son los últimos en incorporarse a esta lista, ya que se ha demostrado que pueden causar miocarditis mediada inmunológicamente, así como cardiomiopatía, arritmia y vasculitis (157).

Respecto a los pacientes que recibieron RT mediastínica o en mama izquierda, no encontramos asociación con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Ello puede ser debido a que el seguimiento realizado en nuestro estudio ha sido insuficiente (dos años) ya que el daño que produce la RT principalmente ocurre en el endotelio vascular y se produce a más largo plazo, como han evidenciado otros autores donde han observado incidencias de cardiotoxicidad entre el 10-30% con seguimiento a 10 años (50,53,55).

Todos estos datos sugieren la necesidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo a pesar de que, aun habiéndose publicado múltiples modelos de predicción de riesgo, ninguno ha sido realmente validado (13,158). Algunos de los más utilizados tienen en cuenta tanto los factores de riesgo del paciente como los del propio tratamiento del cáncer (159).

La incidencia de cardiotoxicidad clínica en nuestro estudio ha sido del 2,5%. En otros trabajos, ésta fue variable en función de la selección de pacientes,

las terapias contra el cáncer utilizadas, la metodología para identificar la disfunción del VI y, en particular, de la definición de cardiotoxicidad. Muy pocos informan de la misma en función de criterios clínicos. En un subanálisis del estudio HERA, se observaron tasas de cardiotoxicidad clínica inferiores al 1%, aunque se trataba sólo de pacientes con cáncer de mama y en tratamiento con trastuzumab (160). Si consideramos la FEVI como criterio para definir cardiotoxicidad, en nuestro trabajo el resultado fue del 8,4%, muy similar al obtenido por Cardinale y colaboradores en un estudio con 2.625 pacientes, diferentes tipos de neoplasias y con un seguimiento a 4 años donde se observaron tasas de cardiotoxicidad del 9% (26). Otros autores han encontrado cifras similares, aunque el número de pacientes incluidos fue menor (90,161,162,163).

6.4. Marcadores cardíacos y otras magnitudes de laboratorio y el desarrollo de cardiotoxicidad clínica

Los principales parámetros de laboratorio medidos en este estudio han sido los marcadores cardíacos de lesión (cTn) y función (Nt-proBNP) al ser un pilar para el diagnóstico de enfermedades cardíacas (139). Las troponinas cardíacas son moléculas específicas de necrosis miocárdica, y gracias al desarrollo de ensayos de alta sensibilidad es posible detectar concentraciones muy bajas producidas en situaciones de daño miocárdico agudas y crónicas en contextos clínicos diferentes al SCA como es la administración de determinados agentes quimioterápicos (82,164). Mientras que los péptidos natriuréticos tienen especial utilidad como criterio para descartar la existencia de una IC (104,105,110,139).

La mayoría de los estudios publicados sobre biomarcadores para la detección de cardiotoxicidad se han centrado en el uso de marcadores cardíacos (cTn y Nt-proBNP principalmente) en pacientes bajo tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab (96,98,99,102,112,113). La recomendación de medición de estos marcadores se incluye en las principales guías de oncología y cardiología nacionales e internacionales. No obstante, el principal problema es la falta de consenso sobre el tipo de pacientes a los que se debe medir y la

duración del seguimiento, así como los puntos de corte que se deben emplear. Para ello son necesarios más estudios con cohortes de pacientes más numerosas y seguimiento a largo plazo. Por ello consideramos que los resultados obtenidos en nuestro estudio podrían contribuir a la implementación estandarizada de su medición para la detección de cardiotoxicidad relacionada con la terapia del cáncer.

Recientemente la Sociedad Española de Oncología Médica ha publicado un documento consenso con otras dos sociedades donde se recomienda la medición de cTn y Nt-proBNP antes de comenzar el tratamiento y previo a cada ciclo, no restringiendo esta recomendación a ningún tipo de fármaco (158,165). La determinación de estos marcadores en nuestro estudio se ha realizado de acuerdo con estas recomendaciones siempre que ha sido posible. El momento de la toma de muestra no se tuvo en consideración la administración del tratamiento por lo que en algunos casos fue antes y en otros se realizó después del mismo. De acuerdo con algunos autores, este hecho no parece afectar significativamente a la determinación de cTn. En un estudio de Kremer y colaboradores demostraron que la medición de cTnT dentro de las 24 horas posteriores a la administración del tratamiento no presentaba una elevada sensibilidad para la identificación de pacientes con cardiotoxicidad subclínica (166). Sin embargo, para la medición de Nt-proBNP el momento de extracción sí puede un aspecto relevante según un estudio donde se observó que un 36% de los pacientes presentaron concentraciones elevadas transitorias durante las primeras 72 horas tras la infusión y sólo aquellos que mantuvieron concentraciones elevadas (32%) desarrollaron un empeoramiento de los índices ecocardiográficos sistólicos y diastólicos (106).

Otros parámetros de laboratorio fueron medidos en el momento de inclusión, algunos de los cuales permiten la identificación de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y esto ofrece la oportunidad de introducir terapias preventivas dirigidas (167). Para la evaluación del perfil lipídico se incluyó la medición de colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos. En nuestro estudio, en los pacientes con cardiotoxicidad clínica se observó que los valores de colesterol total y c-LDL fueron significativamente inferiores. Este hecho

aparentemente contradictorio podría ser debido a que un 70,3% de los pacientes que declararon tener hipercolesterolemia estaban bajo tratamiento con estatinas.

En relación con otros parámetros estudiados como la glucosa, hemoglobina y PCR observamos que, en los pacientes con cardiotoxicidad clínica, los valores de glucosa y PCR fueron superiores, mientras que para la hemoglobina observamos concentraciones inferiores. En cuanto a los parámetros de evaluación de la función renal, se determinó el valor de creatinina y la TFG, encontrándose valores superiores de creatinina y menor TFG en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Resultados similares se han encontrado en otros estudios (117,168).

Los marcadores cardíacos medidos tanto en el momento de inclusión como a lo largo de todo el seguimiento fueron cTnI (medido por método convencional), cTnT (método de alta sensibilidad) y Nt-proBNP. Cabe destacar que en el momento de la inclusión un 6,6% de los pacientes presentaban valores de hs-cTnT superiores al p99 y un 18,6% concentraciones de Nt-proBNP por encima del punto de corte establecido lo que podría sugerir que la propia enfermedad oncológica provoca cierto grado de cardiotoxicidad aun sin haber recibido tratamiento. Al contrario de lo que cabría esperar, la concentración de cTnI fue inferior en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica debido posiblemente a la falta de sensibilidad del ensayo convencional. Se ha de tener en cuenta que en este estudio no se han excluido pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular con intención de que sea un reflejo de los pacientes que se tratan habitualmente, y esta población puede presentar valores elevados de estos biomarcadores de forma crónica (169,170). Además, se sabe que la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes diagnosticados con cáncer es alta, aunque varía según la etiología de éste (171). Varios estudios han demostrado que la medición de cTn puede desempeñar un papel importante en la prevención primaria de eventos cardiovasculares (172,173). Un trabajo que caracterizó la distribución de cTnI en la población europea demostró que incluir la medición de hs-cTnI a las variables de la escala de riesgo mejoraba la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad (174). Además,

en nuestro estudio observamos que los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica presentaban concentraciones significativamente superiores de Nt-proBNP y hs-cTnT en el momento de la inclusión. Estos hechos corroborarían la bondad de medir estos marcadores a todo paciente oncológico antes de comenzar un tratamiento antineoplásico para desde el comienzo mejorar la valoración del RCV de forma que permita individualizar el seguimiento cardiovascular de los pacientes en función de este riesgo. No obstante, hay que tener en cuenta otro posible factor que puede influir en la interpretación de estos resultados es el hecho de que el criterio para seleccionar el punto de corte utilizado en estos estudios puede no ser uniforme dado que esta condicionado por el género y la edad, ya que a partir de los 60 años el valor del p99 aumenta sustancialmente para cTnT y por encima de los 70 años para cTnI (175).

El análisis de las concentraciones medias de cTn entre los grupos de pacientes reveló que los que desarrollaron cardiotoxicidad clínica presentaron valores significativamente superiores de hs-cTnT y cTnI en todas las visitas de seguimiento salvo a los 24 meses para cTnI. Se evidencia además un pico máximo de concentración media en ambas troponinas a los 6 meses que después disminuye, lo que se puede traducir en un daño cardíaco transitorio pero reversible. Resultados similares se han encontrado en otras publicaciones (100,102,176). Al evaluar el comportamiento de las concentraciones de cTn en ambos grupos de pacientes a lo largo del tiempo respecto al inicio del tratamiento observamos que éstas fueron superiores en ambos grupos para hs-cTnT (exceptuando la visita 21 días en el grupo que desarrolló cardiotoxicidad y la visita de 24 meses en el grupo que no) y sólo en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica para cTnI. Esta diferencia de nuevo puede ser debida a la falta de sensibilidad del método convencional. La pequeña liberación de cTn que se observa puede indicar que se produce una necrosis aguda mínima durante la administración del tratamiento en comparación con la observada por ejemplo en el SCA, sin embargo el interés clínico de este pequeño incremento de cTn puede ser bastante relevante (94). Además, durante el seguimiento un 68,6% de pacientes presentaron al menos un resultado positivo de alguno de los biomarcadores siendo muy similar para Nt-proBNP y hs-cTnT (56,8% y 58,7%) frente a un 19,1% en el caso de cTnI. Estos hallazgos son superponibles a lo

que ocurre en el contexto clínico donde más se ha realizado esta comparación entre ambos ensayos como es el SCA (73,79,82,87). No obstante, se necesitan estudios a más largo plazo para clarificar el potencial valor de estas pequeñas elevaciones de hs-cTn.

En la actualidad existen diversos estudios publicados sobre la utilidad de los marcadores cardíacos para el diagnóstico de cardiotoxicidad, aunque la mayoría se han centrado en grupos de pacientes que reciben terapia con antraciclinas y trastuzumab incluyendo pequeñas cohortes de pacientes. En nuestro estudio observamos que al calcular la sensibilidad diagnóstica para hs-cTnT y Nt-proBNP o la combinación de ambos, tanto Nt-proBNP y la combinación de este junto a hs-cTnT presentaron la mejor sensibilidad y VPN. Como reconocen Hoeger y colaboradores, es complicado comparar resultados entre distintos trabajos debido a factores como las diferencias en el tamaño muestral (la mayoría de cohortes incluyeron un número de pacientes reducido), la heterogeneidad en los puntos de corte utilizados para los diferentes ensayos de cTn o la falta de estudios que utilicen parámetros diferentes a la FEVI por ecocardiografía (177). Respecto a la cTn varios estudios de Cardinale y colaboradores han demostrado una asociación entre niveles elevados de cTnI con el desarrollo de cardiotoxicidad. Uno de estos estudios con una gran cohorte de pacientes (703), determinó que los que presentaron valores de cTnI medida por ensayo convencional por encima del p99 en los 3 primeros días y al mes del tratamiento presentaron la mayor tasa de eventos cardíacos adversos (92). No obstante, otros trabajos no han encontrado asociación entre niveles de cTnI y T con el desarrollo de cardiotoxicidad (100,178,179).

Existe un menor número de estudios sobre la utilidad del Nt-proBNP y al compararlos encontramos mayores discrepancias en los resultados obtenidos por lo que los resultados son menos concluyentes (64,96,100,114,118,160,180). Estas pueden ser debidas al empleo de diferentes ensayos, diferentes criterios en la selección de los puntos de corte, momento de la evaluación de marcadores en relación con la administración del tratamiento, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas o los tipos de terapia contra el cáncer administrados (101,181). En nuestro trabajo los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad

clínica presentaron concentraciones superiores en todas las visitas encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Se han observado resultados similares en otros trabajos (106,114). Uno de los estudios publicados más relevantes, que incluyó 100 pacientes con cáncer de mama, mostró un aumento significativo en la concentración de Nt-proBNP antes de que la disminución de la FEVI fuera evidente, y presentaron una asociación significativa entre los valores aumentados de Nt-proBNP después de la quimioterapia y la predicción de mortalidad al año (178).

Con objeto de intentar minimizar el posible impacto de la pérdida de muestras durante el seguimiento, calculamos entre la visita 2 (21 días) y 4 (6 meses) la media, el valor máximo, el mínimo y la diferencia para los 3 marcadores cardíacos, ya que en estas visitas la mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamiento quimioterápico. Estos cálculos nos permiten explorar la existencia de cardiotoxicidad a lo largo de un periodo de tiempo en vez de en momentos puntuales. En el caso del Nt-proBNP los resultados de las 4 variables calculadas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica. Para la hs-cTnT se encontraron diferencias significativas en todas las variables calculadas excepto en la diferencia y para cTnI en todas excepto en el valor mínimo. En consonancia con los resultados anteriores, el área bajo la curva del valor máximo y la media de la concentración de Nt-proBNP fue superior para la detección de cardiotoxicidad clínica respecto a la de hs-cTnT y cTnI. Además, cuando se realizó el análisis multivariante, incluyendo todas las variables que mostraron asociación, el valor máximo de Nt-proBNP fue el único parámetro de laboratorio que demostró tener un efecto independiente y capacidad para predecir el desarrollo de cardiotoxicidad clínica.

Cuando comparamos las concentraciones medias de los 3 marcadores en función de la supervivencia, observamos que las de hs-cTnT y Nt-proBNP fueron significativamente superiores en los pacientes que fallecieron exceptuando la visita de los 24 meses para hs-cTnT y 18 y 24 meses para Nt-proBNP. Respecto a la cTnI, una vez más los resultados fueron discordantes, hecho de nuevo atribuible a la falta de sensibilidad del método. Los resultados obtenidos en este

estudio para hs-cTnT y Nt-proBNP en función de la supervivencia, son superponibles a los hallados por Pavo y colaboradores donde demostraron la capacidad de predecir mortalidad tanto de Nt-proBNP como de hs-cTnT (98).

Otra forma de demostrar las diferencias existentes entre los métodos de medida de la concentración de troponina fue analizando la capacidad de detección de concentraciones superiores al LoD de ambos ensayos. Observamos que hs-cTnT fue capaz de detectarse en el 67,3% pacientes frente a un 7% en el caso de cTnI en el momento de inclusión, y a lo largo del seguimiento hs-cTnT superó el 90% frente a un máximo de 42,6% para cTnI. Además, observamos que la correlación entre ambos ensayos no fue buena ($R=0,436$), al igual que tampoco lo fue la concordancia en la interpretación de resultados al considerarlos como positivo y negativo en función del p99 entre ambos, oscilando el valor del índice kappa entre 0,025 y 0,450. Nuestros resultados sobre la superioridad del método de alta sensibilidad frente a la del ensayo convencional son similares al de otras publicaciones en otro contexto clínico diferente, a pesar de que un reciente metaanálisis concluyó que los ensayos de alta sensibilidad no fueron superiores a los convencionales en la predicción de disfunción ventricular asociada a la terapia antineoplásica, aun teniendo una diferencia de OR de 22,8 para hs-cTn frente a 4,8 para cTn debido a la diferencia entre el número de pacientes estudiados entre ambos grupos (1.654 sujetos para los ensayos convencionales frente a 509 con los ensayos de alta sensibilidad) (139).

A pesar de que en el análisis de biomarcadores cardiacos la mayoría de los estudios se han centrado en la medición de troponinas y péptidos natriuréticos, en este trabajo quisimos también valorar la utilidad de galectina-3 como marcador de fibrosis, proceso que está implicado en el desarrollo de la cardiotoxicidad y muy poco estudiado en este contexto clínico. Cuando analizamos los resultados a lo largo del estudio observamos que, aunque las concentraciones fueron superiores en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica, estas no presentaron significación estadística. Para evaluar el valor pronóstico de galectina-3, evaluamos los cambios de concentración a lo largo del tiempo respecto al valor inicial, considerando

significativo un cambio porcentual del 20%. Este cambio se produjo en un 8,95% de los pacientes sin embargo no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos salvo en la visita de los 12 meses en el grupo que no desarrolló cardiotoxicidad. Estos resultados podrían explicarse por dos motivos, el primero es debido al escaso número de pacientes en el grupo que desarrolló cardiotoxicidad y por otro lado es probable que el seguimiento realizado fuera insuficiente ya que el proceso fibrótico y de remodelación cardíaca en estos pacientes suele producirse a lo largo de más tiempo. En los pocos estudios publicados hemos encontrado resultados similares (96,117,141,180).

6.5. Parámetros ecocardiográficos, electrocardiográficos y su relación con los biomarcadores cardíacos y la cardiotoxicidad clínica

En la actualidad las principales sociedades científicas relacionadas recomiendan para el seguimiento de los pacientes con terapias potencialmente cardiotoxícas monitorizar la función cardíaca realizando ecocardiogramas para determinar la FEVI dada su amplia disponibilidad (7,10,13,15,130).

En nuestro estudio en cada una de las visitas se midió la FEVI y siempre que técnicamente fue posible el SLG. La medición de la FEVI en la mayoría de los pacientes se ha realizado utilizando la técnica bidimensional siguiendo las recomendaciones actuales y siempre realizada por personal experto con amplia experiencia (10,13,136). En el análisis de los resultados observamos que los valores de FEVI fueron inferiores en todas las visitas en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad de igual forma que presentaron menor grado de deformación miocárdica evaluado por el SLG. Estos resultados son similares a los publicados por otros autores (66,118). Además, un 55,9% de los pacientes presentaron alguna alteración del ecocardiograma según el SLG frente a un 12% en función de la FEVI. Esto puede explicarse por ser el SLG un parámetro más sensible a alteraciones que la FEVI. Al realizar este análisis por visitas se observa que, para ambos parámetros, el porcentaje de ecocardiogramas patológicos es mayor entre la visita de los 6 - 12 meses y posteriormente va disminuyendo, a partir del año la FEVI y a partir de los 6 meses el SLG lo que respalda la idea de que el daño cardíaco producido en muchos casos puede ser

transitorio y reversible incluso medido por técnicas de imagen, hecho también se ha observado en otro estudio (118). La media del valor más patológico tanto para la FEVI como el SLG se produjo en la visita de los 6 meses, hecho que coincide con el pico máximo de concentración de ambas troponinas (hs-cTnT e cTnI), lo cual demuestra que existe una buena relación entre los datos de la imagen con la expresión del daño miocárdico en sangre descrito en otros estudios (64,94,118,176). Datos similares se han observado en varios estudios en diferentes tipos de neoplasias (182,183). Al analizar la relación entre los ecocardiogramas patológicos y la concentración de los marcadores cardíacos, observamos que los pacientes con ecocardiogramas patológicos según FEVI presentaban concentraciones superiores de los 3 marcadores cardíacos (Nt-proBNP, cTnI y hs-cTnT) y según el SLG de Nt-proBNP y hs-cTnT. Este hallazgo ha sido descrito por Cardinale y colaboradores donde observaron que los pacientes que presentaron concentraciones de cTnI por encima del punto de corte tenían un descenso más marcado de la FEVI que se mantuvo hasta el final del seguimiento del estudio en comparación con los que tuvieron concentraciones de cTnI negativas (94). Otros estudios han mostrado resultados similares (89).

En la actualidad, a pesar de que no existe una definición consensuada de cardiotoxicidad, la mayoría de los protocolos clínicos utilizan la medición de la FEVI para su diagnóstico (10,13,64,96,158,165). Algunas de las limitaciones de esta definición es que resulta discutible aseverar que en ausencia de un descenso de la FEVI se pueda asumir que hay ausencia de cardiotoxicidad. Además, hemos de tener en cuenta que la medición de la FEVI puede no demostrar la pérdida subclínica de la reserva cardíaca por el daño precoz de los miocitos y que medirla en reposo evalúa principalmente los cambios dependientes de la carga en el tamaño del VI y estos cambios son comunes durante el tratamiento quimioterápico por lo que puede no reflejar la función sistólica miocárdica real (184). Por ello algunas de las definiciones más recientes, como la del grupo del Royal Brompton Hospital en Reino Unido, definen la cardiotoxicidad en 6 categorías teniendo en cuenta la presencia de alteraciones de parámetros del ecocardiograma como la FEVI (disminución de la FEVI por debajo del 50% o reducción >10% hasta un valor de FEVI < 55%) y el

SLG (valor $<-18\%$ o una reducción relativa $<15\%$ de SLG si basalmente estaba alterado) además de eventos clínicos, y alteraciones de marcadores cardíacos (BNP y cTnI cuando superen el límite de referencia o en el caso de la cTnI si supera el 20% cuando el resultado basal está alterado) (151).

Por otro lado, teniendo en cuenta que la definición utilizada en nuestro estudio se basó en criterios clínicos, al evaluar la cardiotoxicidad definida por pruebas de imagen (SLG y FEVI) observamos que la FEVI como marcador para el diagnóstico de cardiotoxicidad presentaba mejor sensibilidad, especificidad y VPN que el SLG. Las discrepancias que podemos encontrar con respecto a otros estudios que avalan la utilidad superior de SLG frente a la FEVI para la detección de cardiotoxicidad puede ser debido a la falta de estandarización en la medición de SLG que explicaría parte de la variabilidad observada en las mediciones de la deformación de la pared entre los estudios (185).

El deterioro de la función cardíaca expresado como una disminución de la FEVI se relaciona directamente con un peor pronóstico. En nuestro estudio los pacientes que fallecieron presentaron valores inferiores de la FEVI y un menor grado de deformación (SLG) independientemente de la causa del fallecimiento. Resultados similares han sido publicados con respecto a la FEVI y SLG tanto en pacientes con IC como en pacientes con cáncer bajo tratamiento potencialmente cardiotoxico (186,187). Al comparar la supervivencia de los pacientes con cardiotoxicidad clasificados por FEVI frente a la clínica, observamos que fue superior en el primer caso (21,43 meses IC 95% (20,03 – 22,82) frente a 18,15 meses IC 95% (14,72 – 21,56) respectivamente). Mientras, en los que no desarrollaron cardiotoxicidad los resultados fueron iguales. Esto podría deberse a la diferencia del número de casos existente entre ambos criterios y principalmente a las limitaciones atribuidas a la definición por la FEVI anteriormente mencionadas.

Otra de las pruebas realizadas durante el seguimiento para detectar posibles alteraciones de la actividad eléctrica de corazón fue el ECG. Tras clasificarlos como normal o patológico por parte de los cardiólogos observamos que los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica presentaron un mayor

porcentaje de ECG patológicos (hasta en un 52,6%) frente al 10,2% en los que no. De la misma forma que sucedió con la FEVI y SLG, el mayor número de ECG patológicos se produjo durante la visita de los 6 meses coincidiendo con el pico máximo de concentración de troponina. Como ya hemos mencionado, otra forma de cardiotoxicidad son las alteraciones en la conducción. Por ejemplo, se ha descrito que el tratamiento con antraciclinas se asocia con cambios en la actividad eléctrica del miocardio que suelen ser transitorios y no específicos como alteraciones en el segmento ST y en la onda T, taquicardia sinusal, latidos prematuros supraventriculares y ventriculares y prolongación del intervalo QTc (95,188,189). En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (96,6%) presentaron en algún momento un ECG patológico, y en alguna de las visitas existe relación significativa con la cardiotoxicidad clínica. En un estudio de una serie de 100 pacientes con cáncer de mama, 45 pacientes presentaron alteraciones en el ECG encontrándose en 20 alteraciones no específicas de la repolarización ventricular y anomalías del ritmo en los 25 restantes (178). Aunque también se han descrito alteraciones a largo plazo, en un estudio de 340 supervivientes de cáncer infantil que no desarrollaron cardiotoxicidad, se observó que un 21,5% presentaron un patrón anormal del ECG principalmente debido a trastornos de la conducción, aumento de la amplitud de onda R y bradicardia sinusal (190). Sin embargo, otros estudios no han encontrado cambios electrocardiográficos antes o tras el tratamiento (94). No hemos encontrado diferencias significativas en el desarrollo de cardiotoxicidad clínica relacionadas con los resultados de la FC, siendo discordante la información encontrada en la literatura. A la vista de los resultados obtenidos y los observados en la literatura, no parece claro que la presencia de un patrón alterado del ECG sea clínicamente relevante en este contexto clínico.

6.6. Propuesta de algoritmos de práctica clínica en relación con la cardiotoxicidad por tratamientos antineoplásicos

Gracias a los avances en el diagnóstico precoz y la mejora de los tratamientos antineoplásicos la población de supervivientes de cáncer ha aumentado sustancialmente en la última década. En comparación con la población general, los adultos supervivientes de mieloma múltiple, cáncer de

pulmón, linfoma no Hodgkin y cáncer de mama tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, que junto con los segundos cánceres suponen la mayor causa de muerte en esta población (165). La cardiotoxicidad secundaria al tratamiento antineoplásico está recibiendo cada vez más atención durante los últimos años, y por ello las principales sociedades científicas tanto clínicas como de imagen han elaborado documentos de consenso y de posición con respecto a los métodos de evaluación y monitorización de esta. Aunque en ellas se recomienda la evaluación y la vigilancia cardíacas, algunas directrices se centran en la atención previa y posterior al tratamiento, y otras abordan sólo la vigilancia posterior al tratamiento. Todos ellos expresan la recomendación general sobre la necesidad de identificar a los pacientes de mayor riesgo antes de comenzar el tratamiento ya que puede influir en las decisiones clínicas relativas a la elección de la quimioterapia, la indicación de cardioprotección o el aumento en la frecuencia de la vigilancia (13). Como se ha mencionado anteriormente, se ha propuesto alguna escala de evaluación del riesgo inicial (158) y recomendaciones de los factores de riesgo, pero no ha sido validada hasta el momento (13). Además de optimizar los FRCV y considerar estrategias en la prevención primaria es necesario monitorizar los tratamientos antineoplásicos para identificar y tratar precozmente posibles complicaciones cardiovasculares (158).

Las estrategias convencionales para el diagnóstico de cardiotoxicidad se han limitado a realizar evaluaciones clínicas y pruebas de imagen periódicas sin un esquema concreto. Algunos algoritmos diagnósticos propuestos centran sus recomendaciones en los pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab. Sin embargo, resulta excepcional que un paciente reciba sólo un único fármaco, por lo que la frecuencia debe priorizarse según el riesgo cardiovascular, el esquema terapéutico y la disponibilidad local (158).

Respecto a los marcadores cardíacos, numerosas guías de las principales sociedades médicas oncológicas tanto europeas como americanas apoyan su medición para la detección de la cardiotoxicidad, pero estas recomendaciones no se producen de manera uniforme, lo que refleja la falta de datos sólidos que

apoyan su uso y, por lo tanto, la falta de consenso sobre la aplicabilidad en este contexto. Recientemente las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica en el documento consenso publicado junto con la Sociedad Española de Cardiología, de Hematología y la de Oncología Radioterápica han propuesto un algoritmo diagnóstico que combinan la valoración de los síntomas, realización de un examen clínico, ECG, ecocardiograma y marcadores cardíacos (cTn y Nt-proBNP) antes de comenzar el tratamiento, y la monitorización de la función cardíaca mediante un ecocardiograma en diferentes momentos según el esquema quimioterápico junto con la medición de marcadores cardíacos durante el tratamiento. No obstante, la principal limitación es que no existe un consenso claro sobre la duración del seguimiento en los supervivientes asintomáticos (158,191).

El documento de consenso entre la *American Society of Echocardiography* de 2014 y la *European Society of Cardiology* establecieron que el presentar valores de troponina elevados puede ser un dato sensible para la detección temprana de toxicidad cardíaca (10,13). A pesar de considerar el concepto, estos documentos no consideran ciertas limitaciones, entre las que se incluyen la incertidumbre sobre el momento de la medición de los marcadores, los puntos de corte óptimos y la falta de especificidad de los cambios en la concentración sobre todo con la utilización de métodos de alta sensibilidad. La interpretación cuidadosa de los biomarcadores cardíacos en estos pacientes es esencial para evitar el fracaso en la prevención de eventos adversos, cambios innecesarios o la interrupción inapropiada de la terapia que puede afectar la efectividad del tratamiento del cáncer (139).

En la actualidad no existe por tanto un algoritmo o protocolo estandarizado, de fácil implementación y coste-efectivo para detectar y manejar la cardiotoxicidad. Además, no existe una definición coherente de cardiotoxicidad entre los ensayos y entre los sistemas de clasificación de eventos adversos. La heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios dificulta la comparación entre grupos y la posibilidad de llegar a un consenso. Con frecuencia no se dispone de estudios sobre poblaciones suficientemente grandes, ni seguimientos a largo plazo lo que puede subestimar los eventos

tardíos y la morbilidad a largo plazo, y el número de nuevos agentes utilizados en el tratamiento de algunas enfermedades es muy elevado. Esto hace muy compleja la evaluación de grandes cohortes (192). Los protocolos deben adaptarse tanto a la disponibilidad de recursos locales como a la experiencia de los profesionales para evitar un retraso injustificado en el tratamiento del cáncer. La conclusión más prevalente de las últimas guías publicadas respecto al tiempo de vigilancia de la cardiotoxicidad mediante ecocardiografía y biomarcadores es que debe ser personalizada para cada paciente en el contexto de su riesgo cardiovascular inicial y del protocolo específico de tratamiento del cáncer prescrito (130,165).

Aunque las directrices actuales son un paso inicial muy necesario para abordar la cardiotoxicidad, sigue habiendo incertidumbres sobre la detección, supervisión, prevención y el tratamiento de las diversas toxicidades cardiovasculares. Por ello, con el algoritmo propuesto en nuestro trabajo hemos tratado de responder a algunas de estas incertidumbres. Inicialmente se estratifica en función de la edad de los pacientes ya que la cardiotoxicidad acumulada e irreversible es mayor en la población anciana que entre los pacientes más jóvenes y por ello exige una monitorización más estrecha de la función cardíaca ante una posible intervención temprana (193). Hemos incluido la medición de cTn mediante ensayo de alta sensibilidad y Nt-proBNP en la monitorización durante el tratamiento como estrategia para identificar los pacientes de mayor riesgo. El punto de corte utilizado para Nt-proBNP ha sido 450 pg/mL basándonos en los estudios para el diagnóstico de disnea aguda y 20 pg/mL para hs-cTnT establecido tras el análisis de los resultados encontrados en la visita basal de nuestro estudio. Este algoritmo se basa principalmente en la monitorización del tratamiento mediante marcadores cardíacos al igual que recomiendan algunas guías ya mencionadas (158, 191), dado que consideramos que sería rentable y fácil de implementar, y está fundamentalmente encaminada a un diagnóstico precoz, a la evaluación de riesgos y monitorización de la progresión de la cardiotoxicidad. Además, puede tener especial importancia en entornos con menor accesibilidad a pruebas de imagen en serie como medio para monitorizar la función cardíaca y diagnosticar la cardiotoxicidad (133,194).

Con el algoritmo propuesto y simulando lo ocurrido en el estudio hubiera sido posible disminuir el número de ecocardiogramas durante el seguimiento en más de un 60%. No obstante, es necesario que este algoritmo se valide con una cohorte independiente.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

1. La incidencia de cardiotoxicidad definida por criterios clínicos ha sido del 2,5%. Sin embargo, utilizando los criterios basados en técnicas de imagen, la cardiotoxicidad según la FEVI fue del 8,4% y en función de SLG del 28,6%.
2. Los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tenían significativamente más edad, peso y superficie corporal. Además, tener antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad oncológica previa o hábito tabáquico en el momento del diagnóstico se encontraban asociados con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. La existencia de cáncer previo, el diagnóstico de LAM o LNH y el valor máximo de Nt-proBNP entre las visitas 21 días y 6 meses fueron predictores independientes para el desarrollo de la misma.
3. La administración de rituximab y vincristina en pacientes con Linfoma no Hodgkin, y la administración conjunta de ciclofosfamida y adriamicina en pacientes con tumores hematológicos se asocia significativamente con el desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Sin embargo, no encontramos asociación con la administración combinada de antraciclinas con trastuzumab, ni con la dosis acumulada de antraciclinas ni con el tratamiento radioterápico recibido.
4. En el momento de la inclusión en el estudio, los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tenían en sangre concentraciones significativamente mayores de marcadores cardíacos (cTnI, hs-cTnT y Nt-proBNP) y PCR e inferiores de hemoglobina.
5. La concentración de cTnT medida mediante un ensayo de alta sensibilidad fue significativamente superior en los pacientes con cardiotoxicidad clínica a lo largo del estudio excepto en la visita de los 3 meses, observándose un pico máximo a los 6 meses. Sin embargo, la cTnI medida mediante un ensayo convencional evidenció concentraciones significativamente mayores

en pacientes con cardiotoxicidad clínica en las visitas 21 días, 6 meses y 12 meses y significativamente inferiores en la visita basal y 24 meses. Por otra parte, la concentración en sangre de Nt-proBNP fue significativamente superior en los pacientes con cardiotoxicidad clínica a lo largo de todo el estudio.

6. La medición de troponina T mediante un método de alta sensibilidad tiene mejor rendimiento diagnóstico que la troponina I medida mediante un método convencional para la detección de cardiotoxicidad clínica permitiendo cuantificar la molécula en un porcentaje mucho más elevado de pacientes, así como detectar elevaciones más precoces.
7. La medición de galectina-3 en sangre no es útil para la identificación de pacientes con riesgo de sufrir cardiotoxicidad clínica durante los 24 meses del estudio.
8. La FEVI de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica fue significativamente más baja y el SLG significativamente más alto excepto en la visita basal. El porcentaje de pacientes con resultados de SLG patológico fue muy superior al de aquellos que tenían la FEVI alterada. Los pacientes con un ecocardiograma patológico en función de la FEVI y de SLG presentaron concentraciones de marcadores cardíacos significativamente superiores. Así mismo, las alteraciones en el ECG fueron significativamente más frecuentes en pacientes con cardiotoxicidad clínica. No existieron diferencias significativas en los resultados de la frecuencia cardíaca y tensión arterial entre ambos grupos de pacientes.
9. Los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad clínica tienen un riesgo muy superior de mortalidad (24,4 veces) siendo la supervivencia significativamente inferior. Concentraciones en sangre en la visita basal de hs-cTnT superior a 20 pg/mL o de Nt-proBNP por encima de 450 pg/mL se asocian a una menor supervivencia independientemente del desarrollo de cardiotoxicidad clínica.

10. La aplicación del algoritmo diagnóstico propuesto tiene una sensibilidad cercana al 90% para la detección de cardiotoxicidad clínica con un elevado valor predictivo positivo, y con la capacidad añadida de ahorrar un importante número de ecocardiografías.

8. Referencias

8. Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;68:394-424
2. The union for international cancer control. New global cancer data GLOBOCAN 2018. Disponible en: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>. [Consulta 23 febrero de 2020]
3. Asociación Española contra el cáncer. Informe incidencia 2019 desglosado por comunidades autónomas. Disponible en: <http://observatorio.aecc.es/es/node/21>. [Consulta 23 febrero de 2020]
4. Herbst RS, Bajorin DF; Bleiberg H, Blum D, Hao D, Johnson BE et al: Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2006;24:190-205
5. Dreyfuss AD, Bravo P, Koumenis C, Ky B. State of the Art: Precision Cardio-Oncology. *J Nucl Med*. 2019;60(4):443-450
6. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer*. 2010;102:14-25
7. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2751-2768
8. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiorrini S, Pierantoni C, Onofri A et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:75-86
9. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*. 2013;168:680-687

10. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for the multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-939
11. Hofstatter E, Saadati H, Russell K, Russell R. Clinical Vignettes: Integrated Care of Cancer Patients by Oncologists and Cardiologists. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7:258-261
12. Raschi E, Vasina V, Grazia M, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther*. 2010;125:196-218
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801
14. Zustovich F, Trivellato M, Ceravolo R, Pastorelli D, Canton R, Buratin L, et al. Cardio-Toxicity during chemotherapy: feasibility of new diagnostic approaches. *Health*. 2010;02(04):376-380
15. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(7):155-166
16. Aleman B, Moser E, Nuver J, Suter T, Maraldo M, Specht L et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18-28
17. Strozynsky E. Multimodality assessment and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Future Cardiol*. 2015;11(4):421-424
18. Yu AF, Steingart RM, Fuster V. Cardiomyopathy associated with cancer therapy. *J Card Fail*. 2014;20(11):841-852

19. Curigliano G, Mayer E, Burstein H, Winer E, Goldhirsch A. Cardiac Toxicity from Systemic Cancer Therapy: A Comprehensive Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):94-104
20. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-220
21. Pérez C, Agustí M, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin*. 2009;133(8):311-313
22. Boyd A, Stoodley P, Richards D, Hui R, Harnett P, Vo K et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0175544
23. Nebigil CG and Désaubry L. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018;9:1262
24. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J*. 2010;74(9):1779-1786
25. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clinl Oncol*. 2010;28(8):1308-1314
26. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-1988
27. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-717
28. Gianni L, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):67-71
29. Bartsch R, Wenzel C, Steger GC. Trastuzumab in the management of early and advanced stage breast cancer. *Biologics*. 2007;1(1):19-31

30. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):783-792
31. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900-2902
32. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu Rev Med*. 2018;69(1):97-111
33. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. 2018;1(1):13-17
34. Dall P, Koch T, Göhler T, Selbach J, Ammon A, Eggert J et al. Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Results of a Prospective, Non interventional Study on Routine Treatment Between 2006 and 2012 in Germany. *Oncologist*. 2017;22(2):131-138
35. Osman M, Elkady M. A Prospective Study to Evaluate the Effect of Paclitaxel on Cardiac Ejection Fraction. *Breast Care*. 2017;12(4):255-259
36. Leung HW, Chan AL. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in elderly women with HER-2 positive breast cancer: a meta-analysis of real-world data. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(11):1661-1671
37. Genuino JA, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(8):815-824
38. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C et al: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-3131

39. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-242
40. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of Rituximab- a critical care perspective. *Crit Care*. 2012;16(4):231
41. Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Intern Med*. 2005;44(2):89-90
42. Ozkan HA, Bal Cengiz, Gulbas Z. Assessment and comparison of acute cardiac toxicity during high-dose cyclophosphamide and high-dose etoposide stem cell mobilization regimens with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):46-52
43. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*. 2013;81(6):530-536
44. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(5):332-344
45. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009;48(7):964-970
46. Kim H, Chung WB, Cho KI, Kim BJ, Seo JS, Park SM et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cardiovascular Toxicity Related to Anti-Cancer Treatment in Clinical Practice: An Opinion Paper from the Working Group on Cardio-Oncology of the Korean Society of Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2018;26(1):1-25
47. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of Tyrosine-Kinase-Targeting Drugs. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 2010;8(1):11-21

48. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):409-415
49. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović Z, Marwick T. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-191
50. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L et al. Expert consensus for the Multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(8):721-740
51. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2319-2328
52. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1688-1696
53. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(10):612-623
54. Altena R, Perik P, Veldhuisen D, de Vries E, Gietema J. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-399
55. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamorn J, Langer T, Tohomssen C. Cardiotoxicity and Oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-168
56. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol.* 2013;40(2):178-185

57. Whetal T, Lund MB, Edvarsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodking's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):575-581
58. Pizzino F, Vizzari G, Qamar R, Bomzer C, Carerj S, Zito C et al. Multimodality Imaging in Cardiooncology. *J Oncol*. 2015;2015:1-9
59. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(1):77-84
60. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, Pouleur H. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989;118(1):92-98
61. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):62-69
62. Cañon-Montañez W, Santos A, Amaral M, Nunes L, Duncan B, Schmidt M, Foppa M. Reproducibilidad del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo por ecocardiografía bidimensional speckle tracking: Estudio Longitudinal de Salud del Adulto (ELSA-Brasil). *Revista Colombiana De Cardiología*. 2017;24(6):559-566
63. Ho E, Brown A, Barret P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab- induced cardiotoxicity in the long- term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701-707
64. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-1380

65. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-2270
66. Song FY, Shi J, Guo Y, Zhang CJ, Xu YC, Zhang QL, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857-868
67. Bellenger NG, Burgess MI, Rai SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-1396
68. Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, MacGregor JT, Metz AL et al. Serum troponins as biomarkers of drug induced cardiac-toxicity. *Toxicol Pathol*. 2004;32(1):106-121
69. Panjra GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: Role of cardiac nuclear imaging. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(3):415-426
70. Antman E, Bassand J, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon J, Rydén L et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-969
71. Jaffe AS, Wu AHB. Troponin Release Reversible or Irreversible Injury? Should We Care?. *Clin Chem*. 2012;58(1):148-150
72. Apple FS and Collinson PO. Analytical characteristics of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 2012;58(1):54-61

73. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lövgren T, Severina ME et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem.* 1997;43(8):1379-1385
74. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008; 45:349-355
75. Christenson RH, Duh SH, Apple FS, Bodor GS, Bunk DM, Panteghini M et al. AACC Cardiac troponin I standardization committee. Toward standardization of cardiac troponin I measurements part II: assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays. *Clin Chem.* 2006;52(9):1685-1692
76. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem.* 2012;58(11):1574-1581
77. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation.* 2000;102(11):1216-1620
78. Hickman PE, Machill D, Potter JM, Koerbin G, Apple FS, Talaulikar G. Multiple Biomarkers Including Cardiac Troponins T and I measured by High-Sensitivity Assays, as Predictors of Long-Term Mortality in Patients With Chronic Renal Failure Who Underwent Dialysis. *Am J Cardiol.* 2015; 115(11):1601-1606
79. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2125-2128
80. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem.* 2015; 48:201-203

81. Apple FS. A New Season for Cardiac Troponin Assays: It's Time to Keep a Scorecard. *Clin Chem*. 2009;55(7):1303-1306
82. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019; 40(3):237-269
83. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Benth JS, Nygard S et al. Impact of sex on the prognostic value of high sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61(4):646-656
84. Wu AH, Shea E, Lu QT, Minyard J, Bui K, Hsu JCY, et al. Short- and long-term cardiac troponin I analyte stability in plasma and serum from healthy volunteers by use ultrasensitive, single-molecule counting assay. *Clin Chem*. 2009;55(11):2057-2059
85. Muñoz Pérez M, García de Gadiana Romualdo L, Guillén Campuzano E, Rodríguez Fraga O, Galán Ortega A, Oliver Sáez P et al. Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica ante la sospecha de síndrome coronario agudo. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) 2014
86. Chueca Rodríguez MP, Güell Miró R, Gelabert Orench JM, Izquierdo Quince F. Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Interferencias en la medición de troponina. *Química Clínica*. 2007;26:216-23
87. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1279-1296
88. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-2648
89. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline

- cardiotoxicity in adults with Hematological malignancies. *Ann Hematol.* 2003;82(4):218-222
90. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M et al. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2017;24(6):774-782
91. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005;16(5):798-804
92. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109(22):2749-2754
93. Stachowiak P, Kornacewicz-Jach Z, Safranow K. Prognostic role of troponin and natriuretic peptides as biomarkers for deterioration of left ventricular ejection fraction after chemotherapy. *Arch Med Sci.* 2014;10(5):1007-1018
94. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):517-522
95. Horacek J, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M et al. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky.* 2014;158(4):511-517
96. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. *Clin Chem.* 2015;61(9):1164-1172
97. Wang W, Kang Y, Shu XH, Shen XD, He B. Early Detection of the Cardiotoxicity Induced by Chemotherapy Drug Through Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Combined With High-Sensitive Cardiac Troponin T. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2017;39(11):835-840

98. Pavo N, Raderer M, Hulsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015;101(23):1874-1880
99. Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, Ewer M, Campbell C, Ameels H et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(3):631-638
100. Frères P, Bouznad N, Servais L, Josse C, Wenric S, Poncin A et al. Variations of circulating cardiac biomarkers during and after anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):102
101. Vohra A, Asnani A. Biomarker Discovery in Cardio-Oncology. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(7):52
102. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-1049
103. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. *Life Sci*. 1991;28(1):89-94
104. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(7):571-588
105. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91
106. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a

- marker predictive of cardiac dysfunction?. Clin Chem. 2005;51(8):1405-1410
107. Galán A et, Muñoz M, Buño A, Diaz R, Guevara P, Guillén E et al. Recomendaciones para la utilización de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca. Química Clínica. 2007;26(1):29-36
 108. Wilson Tang W, Francis G, Morrow D, Newby L, Cannon C, Jesse R et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Utilization of Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure. Circulation. 2007;116(5):99-109
 109. Saenger A, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordonez-Llanos J, Jaffe A, Goetze J et al. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. Clin Chem. 2017;63(1):351-358
 110. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation of N-terminal Pro- and B-type natriuretic peptides and implications for the therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol. 2003;92(5):628-631
 111. Cardinale D, Sandri MT. Role of Biomarkers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):121-129
 112. Broeyer FJF, Osanto S, Ritsema van Eck HJ, Van Steijn AQMJ, Ballieux BEPB, Schoemaker RC et al. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2008; 134(9):961-968
 113. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. Am Heart J. 1998;136(2):362-363
 114. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose

- anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1663-1668
115. Fraga OR. Should Cardiac Biomarkers Play a Role in Evaluating Patients Undergoing Chemotherapy? *AACC.org*. (2019). <https://www.aacc.org/community/aacc-academy/publications/scientific-shorts/2014/should-cardiac-biomarkers-play-a-role-in-evaluating-patients-undergoing-chemotherapy>. [Consulta 23 febrero 2020]
116. Reijers JA, Burggraaf J. Trastuzumab induces an immediate, transient volume increase in humans: A randomised placebo-controlled trial. *E Bio Medicine*. 2015;2(8):951-957
117. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer Treated with Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-816
118. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603
119. Singh D, Thakur A, Wilson Tang WH. Utilizing cardiac biomarkers to detect and prevent chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Curr Heart Fail*. 2015;12(3):255-262
120. Grandin E, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, Morrow DA. Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem*. 2012;58(1):267-273
121. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012;14(60):1249-1256
122. Meijers WC, Van der Velde AR, de Boer RA. The ARCHITECT galectin-3 assay: comparison with other automated and manual assays for the

- measurement of circulating galectin-3 levels in heart failure. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(3):257-266
123. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):260-268
124. Arslan D, Cihan T, Kose D, Vatansev H, Cimen D, Koksall Y et al. Growth-differentiation factor-15 and tissue doppler imaging in detection of asymptomatic anthracycline cardiomyopathy in childhood cancer survivors. *Clin Biochem.* 2013;46(13-14):1239-1243
125. Michel L, Rassaf T, Totzeck M . Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis.* 2018;10(S35):S4282-S4295
126. Finet J, Tang W. Protecting the heart in cancer therapy. *F1000Research.* 2018;7:1566
127. Kostakou PM, Kouris NT, Kostopoulos VS, Damaskos DS, Olympios CD. Cardio-oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):91-100
128. Hahn V, Lenihan D, Ky B. Cancer Therapy–Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2)
129. Virani S, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis M, Jassal D et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):831-841
130. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911

131. Mehta L, Watson K, Barac A, Beckie T, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):30-66
132. Van Boxtel W, Bulten B, Mavinkurve-Groothuis A, Bellersen L, Mandigers C, Joosten L et al. New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers*. 2015;20(2):143-148
133. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137
134. Hospital Universitario La Paz [Internet]. Hospital Universitario La Paz. 2020. <https://www.comunidad.madrid/hospital/lapaz/>. [Acceso 23 febrero 2020]
135. International Organization for Standardization ISO 15189:2013. Medical laboratories: Particular requirements for quality and competence
136. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Coll Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39
137. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo J et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301-1310

138. Santoni M, Guerra F, Conti A, Lucarelli A, Rinaldi S, Belvederesi L et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:123-131
139. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;22(2):350-361
140. Cifras del cáncer en España SEOM https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf .[Acceso 23 febrero 2020]
141. Gulati G, Heck S, Røsjø H, Ree A, Hoffmann P, Hagve T et al. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11)
142. Egger M, Dieplinger B, Mueller T. One-year in vitro stability of cardiac troponins and galectin-3 in different sample types. *Clin Chim Acta.* 2018;476:117-122
143. Li A, Brattsand G. Stability of serum samples and hemolysis interference on the high sensitivity troponin T assay. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):335-336
144. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012;110:1097-1108
145. Meijers W, de Boer R. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):844-853
146. Koene R, Prizment A, Blaes A, Konety S. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-1114
147. Polonsky TS, De Cara JM. Risk factors for chemotherapy-related cardiac toxicity. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(3):283-288

148. Reddy, P., Shenoy, C., & Blaes, A. H. Cardio-oncology in the older adult. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(4):308-314
149. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-2481
150. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSA B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792-3799
151. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1721-1731
152. Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen J. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(8):1613-162
153. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719843435
154. Jaiswal S et al. Clonal Hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:111-121
155. Fuster JJ et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science.* 2017;355(6327):842-847
156. Naqvi K, Sasaki K, Montalban-Bravo G, Alfonso Pierola A, Yilmaz M, Short N et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential-associated mutations and risk of comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 2019;125(13):2233-2241

-
157. Ganatra S, Parikh R, Neilan TG. Cardiotoxicity of Immune Therapy. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):385-397
158. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P et al. Cardio-Onco Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):474-486
159. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1287-1306
160. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):878-884
161. Lenihan D, Stevens P, Massey M, Plana J, Araujo D, Fanale M et al. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. 2016;22(6):433-438
162. Caram M, Guo C, Leja M, Smerage J, Henry N, Giacherio D et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(1):163-172
163. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen P. New Insight Into Epirubicin Cardiac Toxicity: Competing Risks Analysis of 1097 Breast Cancer Patients. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1058-1067
164. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on

- Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252-2257
165. Virizuela JA, García AM ,de Las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):94-105
166. Kremer LC1, Bastiaansen BA, Offringa M, Lam J, van Straalen JP, de Winter RJ, Voûte PA. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer*. 2002;38(5):686-689
167. Cardinale D, Barac A, Torbicki A, Khandheria B, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. *Seminars in Oncology*. 2019;46(6):408-413
168. Kim E, Cho J, Kim J, Chang S, Park S, Choi J et al. Early Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Can Predict Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Study Using 13 Years of Registry Data. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):727-736
169. Ramakrishna H, Martin A, Malhotra A, Sullivan B. Troponin elevations in patients with chronic cardiovascular disease: An analysis of current evidence and significance. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(2):321-327
170. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray K, Gobin R, Saleheen D et al. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2009;120(22):2177-2187
171. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: the unmet need for Onco-Cardiology. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:81-83
172. Chacko S, Haseeb S, Glover BM, Wallbridge D, Harper A. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome. *Future Sci OA*. 2018;4(1):FSO251

173. Fitzgerald G, Kerley RN, Kiernan TJ. High-sensitivity troponin assays: development and utility in a modern health-care system. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(10):763-770
174. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ et al BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2428-2437
175. Welsh P, Preiss D, Shah A, McAllister D, Briggs A, Boachie C et al. Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem.* 2018;64(11):1607-1616
176. Katsurada K, Ichida M, Sakuragi M, Takehara M, Hozumi Y, Kario K. High-sensitivity troponin T as a marker to predict cardiotoxicity in breast cancer patients with adjuvant trastuzumab therapy. *Springerplus.* 2014;3(1):620
177. Hoeger C, Hayek S. Role of Cardiovascular Biomarkers in the Risk Stratification, Monitoring, and Management of Patients with Cancer. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):505-523
178. De Lullis F, Salerno G, Taglieri L, De Biase L, Lanza R, Cardelli P, Scarpa S. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3379-3387
179. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SA. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):291-298
180. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, Venkatramani R, Landier W, Wilson KD et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6314-6323

181. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(3):245-256
182. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(1):83-92
183. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, Pan C, Shu X. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicine-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):300-308
184. Khouri M, Klein M, Velazquez E, Jones L. Current and emerging modalities for detection of cardiotoxicity in cardio-oncology. *Future Cardiology.* 2015;11(4):471-484
185. Tuzovic M, Wu PT, Kianmahd S, Nguyen KL. Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis. *Echocardiography.* 2018;35(7):922-934
186. Park J, Park J, Park J, Cho G. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1947-1957
187. Yeboah J, Rodriguez C, Qureshi W, Liu S, Carr J, Lima J et al. Prognosis of Low Normal Left Ventricular Ejection Fraction in an Asymptomatic Population-Based Adult Cohort: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Card Fail.* 2016;22(10):763-768
188. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol.* 2009;31(2):115-117

189. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol.* 1992;70(1):73-77
190. Pourier M, Mavinkurve-Groothuis A, Loonen J, Bökkerink J, Roeleveld N, Beer G et al. Is screening for abnormal ECG patterns justified in long-term follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines?. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;64(3):e26243
191. Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol.* 2013;40(2):229-238
192. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-1111
193. Aapro M, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol.* 2011;22:257-267
194. Srikanthan K, Klug R, Tirona M, Thompson E, Visweshwar H, Puri N et al. Creating a Biomarker Panel for Early Detection of Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J Clin Exp Cardiol.* 2017;08(03):507

9. Palabras clave

9. Palabras clave

- Cáncer
- Cardiotoxicidad
- Biomarcadores cardiacos
- Marcadores de lesión cardiaca
- Troponina
- Marcadores de función cardiaca
- Péptidos natriuréticos
- Quimioterapia
- Radioterapia

10. Lista de abreviaturas

10. Lista de abreviaturas

- ADN; Ácido desoxiribonucleico
- ATP; Adenosina trifosfato
- ARNm; Ácido ribonucleico mensajero
- BNP; Péptido natriurético cerebral tipo B
- CHOP; Ciclofosfamida, doxorrubicina, etopósido y prednisona
- cTn; Troponina cardíaca
- cTnI; Troponina cardíaca I
- CTX; cardiotoxicidad
- ECV; Enfermedad cardiovascular
- ECG; Electrocardiograma
- EH; Enfermedad de Hodgkin
- FC; Frecuencia cardíaca
- FEVI; Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FRCV; Factores de riesgo cardiovascular
- GDF-15; Factor de diferenciación de crecimiento 15
- Gy; Gray
- hs-cTnT; Ensayo de troponina T de alta sensibilidad
- IC; Insuficiencia cardíaca
- IAM; Infarto agudo de miocardio
- IECA; Inhibidores enzima convertidora de angiotensina
- LNH; Linfoma no Hodgkin

- MUGA; Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple
- Nt-proBNP; Fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral tipo B
- OR; Odds rati
- p99; Percentil 99
- R-CHOP; Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona
- RMC; Resonancia magnética cardíaca
- RT; Radioterapia
- SCA; Síndrome coronario agudo
- SLG; Strain Longitudinal Global
- TAD; Tensión arterial diastólica
- TAS; Tensión arterial sistólica
- TCC; Tomografía computarizada cardíaca
- TKIs; Inhibidores de tirosín quinasa
- VEGF; Factor de crecimiento del endotelio vascular
- VI; Ventrículo izquierdo
- VPN; Valor predictivo negativo
- VPP; Valor predictivo positivo

11. Lista de tablas

11. Lista de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo basales de cardiotoxicidad

Tabla 2. Incidencia de cardiotoxicidad y mecanismo de acción de los principales grupos de fármacos quimioterápicos

Tabla 3. Efecto de la radioterapia en el corazón

Tabla 4. Variables sociodemográficas y antropométricas de los pacientes

Tabla 5. Fármacos quimioterápicos y dosis acumuladas recibidas de los pacientes incluidos en el estudio

Tabla 6. Principales factores de riesgo cardiovascular estudiados en el momento de inclusión en el estudio

Tabla 7. Antecedentes de enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión en el estudio

Tabla 8. Cálculo sensibilidad, especificidad y VP entre cardiotoxicidad clínica y por imagen

Tabla 9. Variables sociodemográficas y antropométricas en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 10. Pacientes que presentan FRCV en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 11. Dosis medias de antraciclinas en grupos con y sin cardiotoxicidad

Tabla 12. Biomarcadores cardiacos y otras pruebas de laboratorio en el momento de inclusión en el estudio (visita basal) en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 13. Concentraciones medias de hs-cTnT a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 14. Comparación de resultados de hs-cTnT entre la visita basal (B) frente a las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 15. Concentraciones medias de cTnI a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 16. Comparación de resultados de cTnI entre la visita basal (B) frente a las visitas 21 días, 3, 6, 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 17. Concentraciones de Nt-proBNP a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 18. Resultados de galectina-3 durante seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 19. Comparación de resultados de galectina-3 entre la visita basal (B) y las visitas 12, 18 y 24 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 20. Porcentaje de pacientes con algún biomarcador de lesión o función superior al punto de corte en cada visita

Tabla 21. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los biomarcadores durante el tratamiento quimioterápico (21 días y 6 meses) para la predicción de cardiotoxicidad clínica

Tabla 22. Media de los valores mínimos, máximos, media y diferencia entre el valor mínimo y máximo de hs-cTnT, Nt-proBNP y cTnI entre 21 días y 6 meses en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 23. Porcentaje de resultados de troponina para cada ensayo superior al límite de detección (LoD)

Tabla 24. Valor de la FEVI entre grupos a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 25. Valores medios de SLG entre los grupos de pacientes a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 26. Porcentaje de ecocardiogramas patológicos en función de la FEVI y de SLG por visita

Tabla 27. Porcentaje de ECG patológicos en función de la cardiotoxicidad clínica

Tabla 28. Predictores independientes en la predicción del desarrollo de cardiotoxicidad clínica. Análisis multivariante

Tabla 29. Valor medio de la FEVI en pacientes que han sobrevivido y fallecido

Tabla 30. Concentraciones medias de hs-cTnT de los pacientes fallecidos y los supervivientes

Tabla 31. Concentraciones medias de cTnI de los pacientes fallecidos y los supervivientes

Tabla 32. Concentraciones medias de Nt-proBNP de los pacientes fallecidos y los supervivientes

Tabla 33. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los modelos de algoritmos diagnóstico

12. Lista de figuras

12. Lista de figuras

Figura 1. Mecanismo de acción de cardiotoxicidad de doxorubicina

Figura 2. Representación gráfica de las concentraciones medias de hs-cTnT a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Figura 3. Representación gráfica de las concentraciones medias de cTnI a lo largo del seguimiento en función de la cardiotoxicidad clínica

Figura 4. Representación gráfica de las concentraciones medias de Nt-proBNP a lo largo del seguimiento entre los grupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica

Figura 5. Representación gráfica de las concentraciones medias de galectina-3 a lo largo del seguimiento a 24 meses entre los grupos de pacientes con y sin cardiotoxicidad clínica

Figura 6. Porcentaje de resultados de troponina (cTnI y hs-cTnT) y Nt-proBNP por encima del punto de corte para cada visita

Figura 7. Curva ROC para valor máximo y media de Nt-proBNP

Figura 8. Curva ROC para valor máximo y media de hs-cTnT entre visita 21 días y 6 meses

Figura 9. Curva ROC para valor de la diferencia entre el valor máximo y mínimo y el valor máximo de cTnI entre visita 21 días y 6 meses

Figura 10. Representación gráfica de valores de la FEVI en función de la cardiotoxicidad clínica

Figura 11. Representación gráfica de valores de SLG en función de la cardiotoxicidad clínica

Figura 12. Representación curva ROC del análisis multivariante

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de valor de hs-cTnT 20 pg/mL en el momento de inclusión

Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de valor de Nt-proBNP 450 pg/mL en el momento de inclusión

Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de los pacientes en función de la cardiotoxicidad clínica

Figura 16. Curva de Kaplan Meier de supervivencia de los pacientes en función de la cardiotoxicidad definida por la FEVI

Figura 17. Algoritmo diagnóstico en pacientes <65 años (A) y >65 años (B)

13. Anexos

ANEXO 1.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Jesús Frías Iniesta, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador, el Dr. José Luis López Sendón del Servicio de Cardiología del Hospital General, para que se realice el proyecto de investigación titulado 'BIOMARCADORES EN LA CARDIOTOXICIDAD POR AGENTES ANTINEOPLÁSICOS: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO', código GECAME-2010-01, versión 01 (20/12/2010), código HULP: PI-1070,

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el Dr. José Luis López Sendón del Servicio de Cardiología del Hospital General, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 de febrero de 2011


Firmado: Don Jesús Frías Iniesta